Travail du service et du laboratoire de M. le Professeur Chauffard,
à la clinique de l'hôpital Saint-Antoine

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean ODDO
Externe des hôpitaux de Paris

Modifications des échanges azotés

AU COURS DE

L'ICTÈRE CATARRHAL

Président : M. CHAUFFARD, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	BROCA (A.)
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	M. LABBÉ
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	GOSSET
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD WIDAL GILBERT CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU LEJARS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR COUVELAIRE BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	A. BROCA
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Clinique oto-rhino-laryngologique	P. SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBÉ (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

Le Professeur C. ODDO

Professeur de Clinique médicale
à l'Ecole de Médecine de Marseille
Médecin des Hôpitaux
Membre correspondant de l'Académie de Médecine

A MON ONCLE

Le Professeur J. SILHOL

Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur de Clinique chirurgicale à l'Ecole
de Médecine de Marseille

A MON COUSIN

Le Professeur F. RATHERY

Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

De Marseille :

MM. le Professeur IMBERT (1909).
le Professeur SILHOL (1909).
le Docteur LOUGE (1909).
le Professeur DELANGLADE (1910) (*in memoriam*).

De Paris :

MM. le Docteur ANDRÉ PETIT (1911).
le Professeur WALTHER (1912-1913).
le Docteur BAUMGARTNER (1912-1913).
le Professeur CARNOT (1913-1914).
le Docteur RÉNON (1914).
le Professeur CHAUFFARD (1919-1920).

A MM. le Professeur J. MONGE (de Marseille), les Docteurs MATTEI (de Marseille), MILHIT, VILLANDRE, FLANDIN, TROISIER, GRIGAUT, RONNEAUX, BRODIN, HUBER, F. FRANÇON, SAINT-GIRONS.

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur A. CHAUFFARD

Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

Hommage de ma reconnaissance et de mon respectueux attachement.

MODIFICATIONS DES ÉCHANGES AZOTÉS

AU COURS DE

L'ICTÈRE CATARRHAL

AVANT-PROPOS

Avant de clore notre vie d'étudiant pour entrer dans celle de praticien, nous aimons à reporter notre pensée sur nos années d'études médicales et plus loin encore sur notre enfance.

Fils de Médecin nous avons vu les amis de notre Père, plus tard devenus nos Maîtres, entourer nos jeunes années de leur affection quasi-paternelle, c'est ainsi que nous tenons tout spécialement à dire à M. le Professeur Alezais, directeur de l'Ecole de Médecine de Marseille, que l'enfant auquel il s'est plu de tout temps à témoigner sa bonté, devenant médecin à son tour, gardera toujours pour lui l'attachement et l'admiration les plus respectueux.

A tous nos Maîtres de l'Ecole et des Hôpitaux de Marseille nous disons toute notre gratitude et tout spécialement à M. le professeur Imbert qui a guidé

nos premiers pas à l'Hôpital, à la mémoire vénérée de notre maître M. le professeur Delanglade, tombé glorieusement au Champ d'honneur, à M. le docteur Mattei, Chef de clinique médicale, à M. le professeur Jules Monge que nous avons eu le bonheur de retrouver pendant les premiers mois de guerre sur le front et qui sut nous soutenir dans ces heures pénibles.

Que si, sur le conseil de notre Père tendrement aimé le professeur Oddo et de notre oncle affectionné le professeur Silhol, qui ont toujours été les guides de notre éducation médicale, nous avons quitté Marseille pour venir à la Faculté de Paris, notre cœur est resté dans notre bonne ville auprès de nos premiers Maîtres et de nos anciens amiset en particulier de MM. les docteurs A. Dor, A. Martin-Laval, C. Reboul-Lachaux et J. Sedan. C'est avec une joie très grande que nous venons reprendre notre place au milieu d'eux, sachant quel soutien nous donnera dans notre vie médicale une amitié réciproque aussi profondément enracinée.

A notre cousin le professeur Rathery, conseiller précieux et sûr de toute notre vie d'étudiant parisien, nous tenons à témoigner toute notre reconnaissance et notre respectueuse affection.

Après l'interruption forcée de cinq années de guerre, la démobilisation nous a permis de reprendre notre vie d'externe des Hôpitaux et nous tenons à remercier M. le professeur Chauffard d'avoir bien voulu nous permettre d'être son élève. Grâce à lui, à sa bienveillante sollicitude nous avons pu refaire

notre éducation clinique et la compléter par son enseignement si précieux et si vivant. Il a bien voulu s'intéresser à notre thèse et nous lui devons toute notre gratitude de bien vouloir en accepter la présidence. Nous tenons à l'assurer ici de notre respectueuse admiration et de notre sincère dévouement.

Nous avons eu la très grande joie de retrouver dans son service notre ami de toujours M. le Dr François Françon qui fut pour nous l'interne le plus entendu et le camarade le plus cordial.

A M. le Dr Brodin, nous devons l'idée de cette thèse et les conseils pour son exécution. Nous tenons à lui témoigner toute notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

Nous tenons à remercier également ici M. le Dr Grigaut qui a bien voulu nous faciliter nos recherches de laboratoire et nous permettre de publier quelques résultats personnels et inédits qu'il a mis à notre disposition.

Nous ne saurions oublier nos nombreux amis et maîtres tombés au Champ d'honneur et ce n'est pas sans une profonde émotion que notre pensée se reporte sur les quelques années de vie presque commune avec celui qui fut notre meilleur ami, M. Henri Sedan, interne des Hôpitaux de Paris, Chevalier de la Légion d'honneur, mort pour la France. Nous savons trop le prix de cette chère intimité avec lui pour ne pas nous rendre compte, nous qui avons pu apprécier de si près sa valeur, combien grande a été cette perte.

Et maintenant, envisageant la voie dans laquelle nous entrons, il nous semble que nous ferons la plus belle des carrières si nous pouvons suivre les exemples de bonté, de travail et de dévouement que nous indique la vie de notre Père bien-aimé.

INTRODUCTION

L'ictère catarrhal, qui était autrefois considéré comme une affection des voies biliaires amenant un ictère par rétention de même ordre que l'ictère lithiasique, semble avec les progrès actuels permettant une investigation plus complète, être considéré non plus comme une infection des voies biliaires mais comme une *affection hépatique* liée à la localisation au niveau même de la cellule du foie du processus infectieux ou toxique.

Les recherches récentes portant sur l'élimination des sels biliaires ont, en effet, montré que, même au cours des ictères les plus bénins, il pouvait exister un trouble marqué de cette élimination et par conséquent un certain degré d'insuffisance hépatique.

Il nous a paru intéressant de rechercher si cette insuffisance hépatique ne se traduisait pas également par des troubles des autres fonctions de la cellule noble et, nous attachant spécialement à l'étude des modifications des échanges azotés, nous avons recherché comment se comportait une des fonctions

les plus importantes du foie, la fonction uréopoïétique.

C'est ainsi que nous avons constaté que, en règle générale, il existe dans l'ictère catarrhal à sa période d'état un *trouble du métabolisme azoté*, caractérisé *dans le sang par une diminution de l'urée, une augmentation de l'azote résiduel et par conséquent un abaissement du rapport azotémique.* $\frac{\text{Azote urée}}{\text{Azote total}}$.

Simultanément et parallèlement, il se fait une *diminution de l'excrétion urinaire d'urée*, suivie en général vers la fin de l'affection d'une décharge uréique coïncidant avec une crise polyurique.

Ces recherches apportent un argument de plus à la théorie hépatique de l'ictère catarrhal.

Nous avons limité notre étude à l'ictère catarrhal dans lequel les troubles hépatiques entrent pour ainsi dire seuls en jeu et avons éliminé tous les autres cas d'ictères où l'atteinte d'autres organes, du rein en particulier, rend plus délicate l'interprétation des troubles constatés.

Indiquant, dès l'abord, quelles ont été les théories pathogéniques successivement admises pour expliquer la cause et le mécanisme de l'ictère catarrhal nous décrirons ensuite les techniques que nous avons suivies pour l'étude de nos malades et indiquerons dans quelles limites oscille normalement le rapport azotémique. Exposant ensuite les observations personnelles que nous avons pu recueillir au cours de cette année passée dans le service de M. le

professeur Chauffard nous pourrons conclure que l'ictère catarrhal s'accompagne toujours d'un certain degré d'insuffisance hépatique et doit être considéré comme une maladie affectant la cellule hépatique.

HISTORIQUE

Connue de tout temps l'ictère *a crapula*, *a potu immoderato* des anciens auteurs ne semble que depuis bien peu de temps avoir trouvé son explication pathogénique véritable.

On l'a successivement interprêté par une action purement mécanique, puis par une action infectieuse propagée de l'intestin aux voies biliaires, enfin par une infection autogène des voies biliaires.

Théorie mécanique

L'ictère catarrhal a tout d'abord été considéré comme un simple trouble mécanique de tout point comparable à l'ictère lithiasique par exemple.

Virchow l'expliquait par un bouchon muqueux venant oblitérer les voies biliaires, empêcher le cours normal de la bile et traduire ainsi à la fois son reflux par le sang jusqu'aux téguments d'une part et d'autre part la décoloration des matières.

D'autres hypothèses avaient été déjà formulées, jouissant d'une faveur moins grande : accumulation du bol fécal comprimant le cholédoque selon l'expli-

cation de Murchisson, duodénite selon Broussais, spasme du sphincter cholédocien d'Oddi enfin.

Cependant le bouchon muqueux avait la plus grande vogue. On avait même cherché des preuves anatomiques de ce fait mais la bénignité de l'affection permettait rarement ce contrôle. Eppinger (34) avait trouvé à l'autopsie d'une ictérique catarrhale qui s'était suicidé un amas lymphoïde venant oblitérer l'extrémité inférieure du cholédoque ce qui donna une nouvelle force à cette théorie.

Théorie infectieuse

Cependant dès 1885 M. Chauffard (15) à la suite d'un article publiant deux observations d'ictère catarrhal concluait que « l'ictère catarrhal doit être rayé du cadre des maladies locales pour être rangé au nombre des maladies générales à déterminations organiques multiples, à évolution régulière et cyclique » et le 8 janvier 1889 (17) dans une classification des ictères devenue aujourd'hui classique, il rangeait délibérément l'ictère catarrhal parmi les ictères infectieux. Il montrait dès ce moment l'abaissement des urines, la diminution de l'urée, la crise polyurique et azoturique, prémices de l'amélioration.

En 1890 (18), il montrait l'importance des études chimiques et disait « qu'en matière d'affections hépatiques le diagnostic s'obtient surtout par la séméiologie physique et le pronostic par la séméiologie chimique. C'est également celle-ci qui indique le

moment de la guérison réelle, c'est-à-dire le retour *ad integrum* de la cellule hépatique ». Enfin, en 1900 dans son remarquable article sur les affections du foie dans le *Traité de Pathologie générale de Brissaud* (20) et en 1901 dans le *traité de Bouchard et Brissaud* (21) il montrait très nettement l'infection à la base des ictères et il signalait l'existence de la glycosurie alimentaire et de l'élimination intermittente du bleu de méthylène au cours de l'ictère infectieux bénin. A lui revient donc la paternité de l'ictère lésion cellulaire et facteur d'insuffisance hépatique.

Théorie de l'infection ascendante

Mais ces explications ne détruisaient en rien l'hypothèse d'un bouchon muqueux. Au contraire, elles semblaient la confirmer. En effet les troubles intestinaux prémonitoires de ces sortes d'ictères faisaient admettre que l'intestin étant infecté, le germe d'infection se propageait par contiguïté aux voies biliaires, venant contaminer leur contenu, irriter leurs parois et, par là, amener la sécrétion du mucus oblitérant. C'était la théorie de l'ictère par voie ascendante.

La localisation de l'infection aux portions inférieures de l'arbre biliaire réalisait l'ictère catarrhal, sa propagation par les canalicules au parenchyme hépatique réalisait l'ictère grave.

La vraissemblance de cette explication paraissait

d'autant plus grande que les microbes retrouvés à l'autopsie dans les voies biliaires étaient la plupart du temps des hôtes habituels ou pathologiques de l'intestin : en particulier le colibacille et le bacille d'Eberth, fait retrouvé par Gilbert, Girode et Dupré.

L'expérimentation semblait apporter encore une preuve : Gilbert et Dominici, Dupré, Charrin et Roger par injection de microbes variés dans le cholédoque des animaux, après ligature souvent, réalisaient tous les types d'angiocholite.

Théorie de l'infection autogène

On admettait même que cette propagation n'était pas nécessaire, les conduits biliaires contenant normalement des microbes ; Dupré, Duclaux et Etienne l'avaient montré pour l'extrémité inférieure du cholédoque. Gilbert et Lippmann trouvèrent toutes les voies biliaires normalement infectées. Sous une influence infectieuse de voisinage ou sous l'influence de l'oblitération des canaux biliaires il y a transformation de cette « infection purement cavitaire en une infection pariétale et pathologique » (Lippmann, 45).

C'est là la théorie de l'origine autogène des ictères. Et il est certain qu'une oblitération basse de la cavité biliaire la transforme en vase clos et qu'il se fait une exaltation de la virulence de ces microbes qui se traduit par une infection cholédocienne et angiocholitique. Mais le tort fut de vouloir expliquer toutes les

variétés d'ictères infectieux ou toxiques, secondaires ou même chroniques par ce mécanisme.

Une première objection venait bien déjà à l'encontre de ces explications pathogéniques : un ictère constitué par un obstacle à l'écoulement du flux biliaire devait forcément s'accompagner de décoloration des matières ; or nombreux sont les exemples d'ictères où cette décoloration ne s'observe pas.

Certains auteurs sous l'influence de Stadelmann expliquèrent cette « rétention biliaire relative » d'apparence paradoxale par un épaississement de la bile. Cet auteur avait vu, sous l'influence de certains toxiques hémolytiques se former une bile épaisse et pléiochromique qui ne pouvant toute s'éliminer par l'intestin refluait en partie vers le sang.

Conceptions actuelles : théorie de l'infection descendante

Les recherches récentes ont modifié cette conception en mettant en évidence l'origine sanguine très fréquente et peut-être exclusive de l'infection cause de l'ictère et en précisant le rôle très important que joue la cellule hépatique dans tous les symptômes d'ictère. Comme nous l'avons dit déjà, M. Chauffard en 1890 avait entrevu que la cellule pouvait entrer en cause au cours des ictères, mais sans pouvoir, à ce moment, en préciser l'importance capitale.

C'est surtout aux travaux de MM. Abrami dans sa

thèse (1), Lemierre et Brûlé (10) que l'on doit cette conception récente.

Une série d'arguments expérimentaux, cliniques, bactériologiques, anatomiques et chimiques peuvent être invoqués à l'appui de cette thèse.

I. *Arguments expérimentaux.* — Depuis 1888, Futterer, Blachstein (1891), Welsch (1891), Chiari (1894), Cushin (1899) avaient injecté dans le sang des animaux des microbes divers, du bacille d'Eberth en particulier, et les avaient retrouvés dans la bile.

Plus tard M. Roger (92) a fait des constatations semblables pour l'oïdiumycose. Enfin en 1905 Forster et Kayser (39), Dörr (32) puis en 1907 Lemierre et Abrami (69) parvenaient à réaliser tous les types d'ictère depuis l'ictère catarrhal jusqu'à l'ictère grave, les ictères chroniques, les cholécystites et angiocholites en dosant convenablement les microbes qu'ils injectaient à l'animal.

Les mêmes auteurs, par contre, en faisant ingérer à leurs animaux des doses massives de bacilles d'Eberth n'ont jamais pu réaliser d'ictère même après ligature du cholédoque.

Quant aux expériences des anciens auteurs elles ne sont guère probantes, car leur technique était défectueuse, ces auteurs injectant dans la vésicule elle-même l'agent pathogène ce qui supprimait le problème, à savoir le mode de propagation de l'infection à la vésicule et démontrait simplement le pullulement des microbes dans le vase clos vésiculaire qu'ils réalisaient par la ligature.

Enfin on a pu démontrer expérimentalement la fausseté de l'infection autogène en injectant aux animaux de la bile vésiculaire normale qui n'a jamais décelé de germes aérobies ou anaérobies. Seule la portion tout à fait inférieure du cholédoque est normalement infectée mais cette zone est très restreinte et l'on conçoit aisément que si quelques infections cholédociennes peuvent se produire par cette voie, elles sont forcément extrêmement rares et n'expliquent qu'une variété d'exception d'ictères.

II. *Arguments bactériologiques et cliniques.* — D'après les auteurs partisans de l'ancienne théorie les microbes en jeu dans les ictères seraient à peu près constamment des microbes d'origine intestinale. Ils montraient la fréquence de la mise en évidence du colibacille et du bacille d'Eberth. Mais pour déceler le colibacille ils s'étaient constamment adressés à l'autopsie. Or on sait maintenant la rapidité extraordinaire avec laquelle sitôt *post mortem* le colibacille envahit l'organisme et en particulier les voies biliaires. Quant au bacille d'Eberth tout le monde sait actuellement que s'il est hôte de l'intestin il l'est aussi et essentiellement du sang.

D'autre part comment pourrait-on expliquer le fait, pourtant cliniquement à peu près constamment constatable que dans les ictères catarrhaux la phase ictère tégumentaire précède la décoloration des matières d'une durée de sept à huit jours, parfois bien davantage. Si le cholédoque était obstrué les

deux phénomènes devraient être à peu près synchrones.

Les phénomènes gastro-intestinaux qui précèdent constamment l'ictère catarrhal n'indiquent plus une infection digestive mais sont bien la phase septicémique de la maladie et M. Abrami rapproche ce tableau clinique de celui de la fièvre typhoïde, affection essentiellement septicémique.

Du reste cette phase septicémique a été prouvée par des arguments d'ordre bactériologique, même au cours des ictères d'apparence absolument primitive car dans toute une série d'ictères des hémocultures pratiquées très précocement par MM. Quénu et Joltrain (88), Widal, Lemierre et R. Bénard (101), Abrami, Richet fils et Monod (3), Savy et Delachanal (95), Saraillé et Clunet (94), Cantacuzène (14) ont permis de mettre en évidence des germes pathogènes. Et MM. Lemierre et Abrami, même dans les cas d'hémoculture négative, pensent à une bactériémie.

Certaines formes d'ictères consécutifs à une affection essentiellement septicémique telles que les streptococcies (Abrami, Richet fils et Monod) la pneumonie (Lemierre et Abrami) à localisations sanguines telles que la syphilis, enfin certaines intoxications d'origine sanguine, telles que les ictères par salvarsan ne s'expliquent que par la théorie de l'infection descendante.

Enfin plus récemment la découverte du spirochète d'Inada et Ido explique une grande quantité d'ictères

infectieux de causes auparavant inconnues par une septicémie, le spirochète se retrouvant initialement dans le sang et dans la rate et ne se retrouvant que secondairement dans le foie ainsi que, dans leur important ouvrage, MM. Martin et Pettit (80) l'ont bien mis en évidence.

Cette localisation des germes infectieux au niveau du foie s'explique aisément par le rôle d'élimination des microbes du sang par la glande hépatique.

III. *Arguments anatomiques.* — Enfin les recherches d'autopsie viennent apporter une preuve de plus à la théorie purement hépatique de l'ictère catarrhal.

C'est ainsi que le bouchon muqueux des anciens auteurs n'est presque jamais constatable et en regard de l'observation d'Eppinger à laquelle nous avons fait allusion plus haut, nombreuses sont les observations anatomiques de sujets décédés à la suite d'accidents ictériques graves où l'intégrité des voies biliaires a été trouvée complète et leur perméabilité absolue. Permettons-nous de citer celles de MM. Widal et Abrami (97), Quénu et Joltrain (88), Lemierre et Abrami (72), Abrami, Richet fils et Monod (3), Abrami et Gautier (2), Marcel Labbé (62) et plus récemment depuis la découverte de la spirochétose ictéro-hémorragique les auteurs japonais (58) dès le début notaient l'intégrité des voies biliaires des cobayes sacrifiés. Mêmes constatations chez MM. Brûlé et Moreau (13), chez MM. Garnier et Reilly (44) enfin qui apportent le chiffre formidable de vingt-trois autopsies de sujets chez lesquels ils

ont trouvé des voies biliaires parfaitement perméables. Ces auteurs, par contre, ont relevé des lésions du parenchyme hépatique allant de l'atrophie jaune aiguë du foie, à l'hyperhépathie et à la dislocation de la travée hépatique.

Dans l'ictère bénin les constations anatomiques sont rares mais M. N. Fiessinger (37) dans sa thèse montre la fragilité de la cellule hépatique sur la structure histologique de laquelle retentissent rapidement les intoxications et les infections les plus bénignes.

IV. *Arguments chimiques : les rétentions biliaires dissociées.* — Le fait de la non concordance absolument systématique de tous les symptômes habituels de l'ictère avait déjà depuis assez longtemps frappé les auteurs ; les travaux de Hanot (54) sur l'acholie, ceux de MM. Gilbert et Lereboullet (47) sur le même sujet en sont la preuve.

Mais M. Chauffard le premier dans son étude sur l'ictère hémolytique congénital (22) en janvier 1907 avait noté chez son malade l'absence de prurit et de bradycardie. Peu après lui MM. Widal, Abrami et Brûlé (98) en octobre de la même année dans leurs études sur l'ictère hémolytique acquis ont montré qu'il y a dans ces sortes d'affections une cholémie purement pigmentaire.

Cependant la pathogénie toute spéciale de ces sortes d'ictères n'entre en rien dans notre description actuelle.

En 1910, M. Triboulet (96) montrait dans une

étude sur la réaction de Pettenkoffer que les pigments font parfois défaut et concluait à « une sorte de dissociation fonctionnelle au niveau du foie assez intéressante à connaître ». La même année MM. Lemierre et Brûlé (74) montraient la rétention pigmentaire très accentuée contrastant avec un cours normal des sels. Lyon-Caen dans sa thèse (77) signalait la présence de choluries apigmentaires. Des cas semblables sont rapportés en 1912 par Lemierre et Abrami (73) et Abrami et Gautier (2), en 1913 par Brault et Garban (7) et Lemierre et Brûlé (75). La même année la question était mise au point par Faugeron (36) et Croissant (29) dans leurs thèses et ces deux auteurs concluaient à la suite des travaux exposés dans leurs études que les faits de cet ordre étaient une preuve de l'origine hépatique des ictères dissociés.

En 1913 encore, M. Chauffard dans son étude sur les « dissociations des états cholémiques » (3) signalait que ces ordres de faits devaient faire abandonner la dénomination de « cholémie » pour celle plus exacte « d'états cholémiques » et M. Gouget (51) la mettait définitivement au point dans un article d'ensemble.

Mais plus récemment encore dans le courant de cette année M. Brûlé résumait la question dans son livre (10). Les rétentions pigmentaires peuvent être complètes avec ictère cutané très net, selles mastic, réaction de Gmelin positive sans qu'il y ait aucun signe de rétention des sels, les matières grasses étant

normalement digérées ainsi que le montre l'épreuve des hémoconies, les réactions de Hay et de Pettenkoffer étant négatives.

Cette rétention peut exister pendant toute la durée de certains ictères infectieux. D'autres ictères la présentent pendant une phase plus ou moins longue de la maladie, cette rétention isolée des pigments s'observant surtout à la période de déclin de l'affection.

Le cas contraire peut se montrer également, réalisant l'ictère sans jaunisse, mais dans ces derniers cas il faut se mettre en garde contre l'urobilinurie, qui est déjà un degré de rétention biliaire.

MM. Saraillé et Clunet (94) ont dans une statistique de 188 analyses montré la très grande fréquence de ces cas de dissociations dans les rétentions biliaires au cours d'une épidémie d'ictères infectieux et parmi ces dissociations la part primordiale de la rétention pigmentaire isolée comparativement aux rétentions isolées de sels.

C'est ainsi qu'ils rapportent 53 cas de rétention simultanée des sels et des pigments, 79 de rétention biliaire pure, 42 cas d'urobilinurie pure et enfin 7 cas seulement de rétention saline isolée.

N. Fiessinger et Lyon-Caen (38) et Lemierre et Brûlé (75) ont enfin réalisé expérimentalement ces rétentions dissociées en injectant les premiers à des chiens du phosphore en nature, les seconds à des lapins des nucléo-protéides provenant des foies de chiens.

En résumé l'étude plus approfondie de la rétention biliaire et de ses dissociations possibles au cours des ictères infectieux a mis en évidence le rôle capital joué par la cellule hépatique.

Nous allons voir que l'étude du métabolisme azoté nous permettra d'arriver aux mêmes conclusions.

TECHNIQUE EMPLOYÉE

Nous basons nos constatations sur l'observation de dix malades atteints d'ictère catarrhal. Nous ne nous attacherons pas à la nature de ces ictères qui chez certains de nos malades sont de véritables ictères d'apparence primitive, qui chez d'autres sont de nature nettement syphilitique, chez d'autres enfin la toxicité d'un traitement par l'arsenic peut être jusqu'à un certain point incriminée.

Quoi qu'il en soit, nous avons trouvé chez tous ces malades des résultats approximativement concordants.

Chez tous nous avons noté chaque jour ou presque chaque jour le *poids*, la *quantité d'urines* émises en vingt-quatre heures. Nous avons, chez tous, fait une courbe journalière de *l'urée urinaire excrétée*. Nous avons fait ces dosages par l'hypobromite de soude fraîchement préparée.

De plus nous avons constamment noté exactement les *régimes* auxquels nos malades ont été soumis et nous en avons toujours tenu compte dans nos observations au point de vue du poids du sujet et de l'excrétion d'urée tant urinaire que sanguine.

Nous n'attachons à la courbe d'excrétion d'urée urinaire que la valeur toute relative qui peut lui être accordée, étant donné les nombreux facteurs d'erreur, nous attachant surtout à l'allure générale de la courbe et en faisant avant tout un contrôle de l'examen du sang que nous ne pouvions pratiquer journellement.

Chez tous nos malades nous avons deux ou plusieurs fois, à différentes périodes de l'affection pratiqué des *dosages sanguins.*

Nous avons prélevé le sang par ponction veineuse le matin à jeun. Le sang recueilli dans du citrate de soude était immédiatement centrifugé pour séparer le plasma des globules.

Nous additionnons le plasma d'une quantité égale d'acide trichloracétique selon le procédé de Moog (84) et c'est sur ce filtrat que nous opérons pour effectuer le dosage d'urée d'une part, d'azote total d'autre part.

Dosage de l'urée. — Nous avons pour le dosage de l'urée employé soit la méthode à l'hypobromite, soit la méthode au xanthydrol, ces deux méthodes étant en général pratiquées sur le même sérum pour les recouper et les contrôler l'une par l'autre. Nous avons du reste toujours obtenu par ces deux méthodes des résultats sensiblement concordants.

Pour l'*hypobromite* dont la technique est classique nous avons utilisé l'uréomètre d'Yvon et opéré sur la cuve à mercure.

Pour le *xanthydrol* nous avons utilisé la méthode

de Fosse publiée par Hugounenck et Morel (57) et légèrement modifiée.

Nous prenons 10 centimètres cubes du sérum à examiner et 10 centimètres cubes de réactif de Tanret que nous mélangeons intimement et filtrons immédiatement.

On reprend 10 centimètres cubes du filtrat auxquels on ajoute 10 centimètres cubes d'acide acétique cristallisable et 1 centimètre cube d'une solution au 1/10 de xanthydrol dans de l'alcool méthylique absolu.

On laisse en contact ce mélange pendant deux heures dans un tube à centrifuger bouché.

On filtre ensuite le liquide sur un entonnoir de Buchner contenant 2 filtres équilibrés et imprégnés d'acide acétique à 50 o/o.

On sèche à la trompe.

On fait d'abord couler le liquide clair puis la bouillie cristalline au milieu du filtre. On rince ensuite le vase avec quelques centimètres cubes d'alcool méthylique et on lave le précipité avec 5 à 10 centimètres cubes d'alcool méthylique au maximum.

Sécher ensuite à 100 degrés pendant une heure et pratiquer les pesées.

Le poids de dixanthylurie divisé par 7 donne le poids d'urée.

Il n'y a plus qu'à diviser par 5 correspondant aux 5 centimètres cubes sur lesquels on a opéré et à multiplier par 1000 pour avoir le poids d'urée par litre de sérum.

Dosage de l'azote total. — Pour le dosage de l'azote

total nous avons utilisé la *méthode colorimétrique par le réactif de Nessler* publiée par MM. Grigaut et Guérin (52) basée sur les perfectionnements apportés par Folin et Denis (40) à la méthode de Kjehldahl et permettant d'opérer sur de plus faibles quantités de sérum. Au reste cette méthode a été quelque peu modifiée.

Nous mettons dans un tube à essai :

2 centimètres cubes du filtrat trichloracétique.

1 centimètre cube d'une mixture phosphosulfurique préparée en mélangeant un volume d'acide sulfurique pur à 66 degrés Baumé (soit 100 cc.) et 3 volumes d'acide phosphorique pur à 60 degrés (soit 300 cc.) auxquels on ajoute 1/15 (soit 25 cc.) d'une solution de sulfate de cuivre à 10 o/o. On abandonne le mélange au repos pendant vingt-quatre heures et on filtre sur coton de verre.

1 fragment de pierre ponce.

On chauffe doucement en évitant toute projection jusqu'à décoloration complète du liquide. On laisse refroidir puis on reprend le résidu par l'eau distillée. Ce résidu est versé dans une éprouvette et on complète avec de l'eau distillée jusqu'à 70 centimètres cubes.

On ajoute alors 30 centimètres cubes d'un réactif de Nessler ainsi modifié :

Iodure de mercure.....	1 gr.
Iodure de potassium.....	0 gr. 75
Soude.....	10 gr.
Eau distillée Q. S. pour.....	100 gr.

On centrifuge et on compare au colorimètre de Dubosc avec un étalon obtenu en mélangeant dans une éprouvette graduée 30 centimètres cubes d'une solution exactement titrée de sulfate d'ammoniaque correspondant à 0 milligramme, 01 par centimètre cube.

Un centimètre cube de mixture phosphosulfurique en complétant avec de l'eau distillée jusqu'à 70 centimètres cubes et en ajoutant 30 centimètres cubes de réactif Nessler modifié.

Nous avons de plus, chez tous nos malades recherché l'*azote résiduel* : azote total moins azote urée étudié par M. Brodin dans sa thèse et enfin le *rapport azotémique* $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$

DOSAGES CHEZ LES INDIVIDUS NORMAUX

Avant d'entreprendre la description des observations personnelles que nous avons recueillies chez des ictériques et de donner les résultats des dosages pratiqués chez eux, nous tenons à indiquer quels sont les chiffres que l'on trouve dans le sang des individus normaux.

Nous n'avons pas fait personnellement de recherches sur des sujets sains trouvant que la question était déjà jugée par des observations antérieures et nous avons recueilli dans la littérature médicale ou dans des observations obligeamment prêtées des éléments suffisants pour nous permettre de mettre en évidence ces chiffres normaux.

C'est ainsi que nous allons reproduire les dosages de 12 individus sains ou atteints d'affections chirurgicales ne pouvant amener aucun trouble des éléments azotés du sang.

Les 12 dosages que nous reproduisons sont dus les 5 premiers à M. Brodin (9) dans sa thèse, les 3 suivants à MM. Morel et Mouriquand (86), quant aux quatre derniers inédits nous les devons à l'obligeance de M. le Dr Grigaut, chef du laboratoire de chimie

à la clinique de M. le professeur Chauffard et nous tenons encore ici à le remercier sincèrement de la cordiale bienveillance qu'il a bien voulu toujours nous témoigner.

	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
I Mong..	0,107	0,180	0,073	59 %
II Colin..	0,120	0,204	0,084	58 %
III Alcide.	0,168	0,257	0,089	65 %
IV Fernand	0,213	0.307	0,094	69 %
V X.....	0,235	0,328	0,093	71 %
VI A.....	0,238	0,308	0,070	77 %
VII B.....	0,115	0,164	0,049	70 %
VIII C.....	0,288	0,399	0,111	72 %
IX Gr.....	0,165	0,266	0,101	62 %
X P.....	0,15	0,235	0,085	63 %
XI I.....	0,133	0,21	0,077	63 %
XII Q.....	0,12	0,225	0,105	53 %

Nous avons établi la moyenne des chiffres normaux relevés dans ces diverses sources et nous avons trouvé :

Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
0,171	0,257	0,085	63 %

Bien entendu les chiffres que nous avons obtenu ainsi sont des chiffres purement théoriques mais il nous a paru intéressant de faire cette moyenne pour pouvoir la mettre en comparaison avec une moyenne des chiffres les plus bas que nous ayons pu obtenir dans nos diverses observations d'ictériques et que nous montrerons ultérieurement.

Nous savons, en effet, que sur ces divers chiffres le seul à peu près constant pour un même individu est l'azote résiduel qui est le moins variable avec l'alimentation et M. Brodin dans sa thèse montre que chez l'individu normal il est toujours inférieur à 0 gr. 10 par litre.

Quant aux autres chiffres ils sont éminemment variables d'un sujet à l'autre et chez un même individu influençables par le régime alimentaire et suivant le moment de la journée où le sang a été recueilli. Or, chez les sujets sains dont nous reproduisons les dosages, ils ont été pratiqués sans aucun contrôle et à une heure quelconque de la journée.

Le rapport azotémique, en tenant compte des légères oscillations dont nous venons d'expliquer la cause, nous paraît donc normalement entre 60 et 70 0/0.

Nous allons maintenant voir à quel point ces différents chiffres peuvent être troublés au cours de l'ictère catarrhal.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Hé.., vingt-sept ans, métallurgiste entre le 6 octobre 1919 à Saint-Antoine, salle Dieulafoy n° 9 pour ictère.

On ne note rien de particulier dans les antécédents héréditaires de ce malade. Lui-même n'a jamais été malade dans son enfance. En 1915 il a contracté aux armées une pleurésie droite de 3 litres environ, qui n'a pas été ponctionnée et a motivé une réforme. En 1918 il a été opéré à Saint-Antoine d'une appendicite à froid. On ne relève dans son passé ni éthylisme, ni spécifité.

Depuis le 15 septembre environ le malade présente quelques troubles intestinaux caractérisés par une perte de l'appétit non élective, par des sensations de brulûres rétrosternales apparaissant au passage des aliments, quelques éructations aigres mais pas de vomissements. Enfin les selles sont moulées et régulièrement émises.

Vers le début d'octobre le malade a quelques vomissements alimentaires mais non bilieux.

Puis petit à petit l'ictère s'installe sans qu'il soit du reste accompagné de troubles de l'état général ses selles continuant à être régulières et moulées, il ne peut pas dire si, à ce moment, elles sont décolorées.

A son entrée le 6 octobre le malade est au quatrième jour de son ictère. Il est franchement ictérique, jaune foncé ; la teinte portant sur les téguments, les muqueuses et les conjonctives. Il ne présente ni prurit ni bradycardie, le pouls battant à 70. Sa tension artérielle au Pachon est de 12-7. Sa

température est de 37°1. Le foie est très légèrement augmenté de volume débordant d'un travers de doigt la dernière côte. La vésicule n'est ni perceptible, ni douloureuse ; il ne présente pas de défense musculaire et sa rate est normale. Il ne présente aucun signe sthétoscopique cardiaque ni pulmonaire si ce n'est un peu de rudesse de la respiration en arrière et à droite reliquat vraisemblable de sa pleurésie. Les urines sont hautes en couleur et la réaction de Gmelin est franchement positive. Il n'y a pas d'albuminurie. Les selles sont un peu pâles pour devenir complètement décolorées vers le 13 octobre.

Le poids du malade qui à l'entrée, le 7 octobre (cinquième jour de l'ictère) est de 48 kilogrammes s'abaisse le 10 (septième jour de l'ictère) à 47 kilogrammes, reste stationnaire jusqu'au 15 (treizième jour de l'ictère) et à partir de ce moment remonte jusqu'à 51 kilogrammes qui devait être le poids normal de l'individu ; il avait dû vraisemblablement perdre les 3 kilogrammes supplémentaires avant son entrée dans le service.

Le malade après une infection intercurrente : phlegmon périnéphrétique gauche, sort de l'hôpital le 4 novembre 1919.

Il rentre à nouveau en janvier 1920 pour adénopathie trachio-bronchique et point de côté, complètement guéri en apparence de son ictère. Ce retour à l'hôpital nous permet de faire un nouvel examen du sang.

Examen du sang :

	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
	—	—	—	—
10 octobre 9e j. de l'ictère.	**0,118**	**0,225**	**0,102**	**52 %**
22 janvier....	**0,091**	**0,187**	**0,096**	**48 %**

En résumé nous avons à faire chez ce malade à un ictère catarrhal très bénin et à évolution rapidement favorable. Cependant le deuxième dosage fait longtemps après la guérison apparente de l'ictère montre encore un abaissement marqué

des divers éléments azotés du sang ; ce qui semble indiquer que chez certains malades et celui-ci en particulier la bénignité apparente de l'ictère semble avoir réalisé un certain degré d'insuffisance hépatique. Cette insuffisance qui a été relativement transitoire pour la fonction biligénique paraît, au contraire, avoir été assez tenace pour la fonction uréocogénique puisqu'en fin janvier 1920 le malade se trouvait encore en déficit notable de son métabolisme azoté, ce qui cadre avec le mauvais état général de cet homme.

OBSERVATION II

V. M..., vingt-six ans, boulanger, entre le 16 février 1920 à Saint-Antoine, salle Dieulafoy n° 8 pour ictère.

Rien de spécial dans ses antécédents héréditaires ou collatéraux. Le malade a eu à l'âge de dix-sept ans une pleurésie gauche traitée par des vésicatoires. En 1914 il a eu un phlegmon du bras gauche. Il est marié, sa femme est bien portante, n'a jamais fait de fausse couche et a deux enfants bien portants. Le malade lui-même n'a ni spécificité, ni alcoolisme.

Il a été pris brusquement le 9 févier d'un grand malaise, avec frissons et fièvre, anorexie complète. Depuis le 13 février il présente de l'ictère et des urines acajou. Il a présenté quelques nausées sans vomissements, quelques douleurs dans les mollets et les tibias surtout après la marche, pas de douleurs oculaires, pas d'épistaxis et pas de prurit.

A son entrée (troisième jour de l'ictère) le malade a un teint jaune citrin accompagné de rougeurs des pommettes et du nez, éruption discrète sur l'abdomen, quelques gargouillements dans la fosse iliaque droite.

Son foie est très légèrement augmenté, mesurant 12 centimètres sur la ligne mamelonnaire, dépassant le rebord costal, sensible sans point limité précis ; la vésicule n'est pas palpable. La rate est un peu hypertrophiée 6 × 6 centimètres. Le pouls bat à 64, la température est de 37 degrés, la tension

artérielle au Pachon 17-7. L'auscultation décèle des poumons sains, une accentuation légère du deuxième bruit au niveau, de l'orifice pulmonaire.

Les matières sont presque complètement décolorées. Les urines acajou révèlent une réaction de Gmelin positive, une réaction de Hay positive et des traces d'albumine. On ne décèle pas de spirochéturie.

Le 28 février un examen du sang donne 3.660.000 hématies 11.100 leucocytes avec un pourcentage normal.

Le poids initial oscillait entre 38 et 39 kilogrammes, il tombe ensuite entre 36 et 37 kilogrammes. L'urée urinaire par vingt-quatre heures oscille au début entre 15 et 18 grammes et monte vers la fin de la maladie entre 21 et 27 grammes par jour. Les urines oscillent pendant toute la durée de l'affection entre 1 et 2 litres sans crise polyurique appréciable.

Le 21 février dix-neuvième jour de l'ictère un dosage sanguin donne :

Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
0.093	0,216	0,123	43 %

Le malade sort de l'hôpital guéri le 7 mars.

Cette observation montre encore un ictère catarrhal bénin d'évolution particulièrement favorable qui s'accompagne cependant d'un déficit uréopoïétique marqué.

OBSERVATION III

T..., soixante-huit ans, menuisier, entre le 19 janvier 1920, salle Dieulafoy n° 7 pour ictère.

On ne décèle aucun antécédent héréditaire pathologique. Le malade marié et père de 4 enfants bien portants a eu une blennorrhagie dans sa jeunesse et en juin 1919 une congestion pulmonaire gauche post-grippale. Aucun antécédent hépathique, spécifique, ni alcoolique.

Depuis le 25 décembre 1919 le malade est dans un état nauséeux et présente des douleurs articulaires dans les genoux, les poignets et les tibias sans gonflement ni fièvre. Ces douleurs ne sont pas influencées par l'aspirine.

Quatre jours avant son entrée, le 16 janvier, est apparu l'ictère qui n'a été précédé d'aucun excès alimentaire. Le malade, dès quelques jours avant son ictère avait ressenti un léger prurit. Avec l'apparition de la jaunisse les douleurs ont cessé. Il a un dégoût prononcé pour toutes sortes d'aliments. Malgré son état nauséeux le malade n'a jamais eu de vomissement. Il est constipé et n'a jamais eu de melœna, ni d'hématémèse. Il dit avoir maigri de 6 kilogrammes depuis le début de sa maladie et être dans un état d'asthénie très accentué.

Le malade a un teint ictérique très net, son ictère prédominant à la face. Les urines sont acajou et présentent une réaction de Gmelin et de Hay positives. Les matières fécales sont complètement décolorées.

Le malade présente un très léger œdème des membres inférieurs dû à un état variqueux prononcé et ancien déjà.

Le foie est hypertrophié, présente 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Il est assez dur et un peu bosselé. L'hypertrophie semble prédominer sur le lobe gauche. Il n'y a pas de circulation collatérale, pas d'ascite. La rate n'est pas percutable.

Le malade présente à l'auscultation un peu d'emphysème sans bronchite. Le cœur est normal. Le pouls bat à 76 dans une radiale scléreuse. La tension au Pachon est de 16-7. La langue est légèrement saburrale. Le malade, mis au régime lacté, pèse à son entrée le 19 janvier 74 kilos.

Le 22 (huitième jour de l'ictère) son poids s'est abaissé à 70 kgr. 500. Il reste en plateau jusqu'au vingt-huitième jour de l'ictère, à partir duquel il monte régulièrement jusqu'à 72 kilos au moment de la sortie du malade.

L'excrétion d'urée urinaire suit une courbe sensiblement parallèle. 25 grammes par vingt-quatre heures à l'entrée. Onze grammes au huitième jour, puis courbe oscillante et

17 grammes au trente-quatrième jour, jour de la sortie du malade.

Le malade s'est constamment maintenu entre 1 et 2 litres d'urine émise en vingt-quatre heures. Vers le milieu de son séjour à l'hôpital, entre le dix-septième et le vingt-cinquième jour de l'ictère, en même temps que la teinte des téguments pâlit, il y a une petite ascension uréique et urinaire avec 21 grammes d'urée par vingt-quatre heures et 3 litres 1/2 d'urine.

Le vingt-cinquième jour, l'ictère a complètement disparu et la réaction de Gmelin est négative.

Les dosages de l'azote du sang donnent :

	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
19 janvier				
4e j. de l'ictère..	**0,16**	**0,24**	**0,08**	**66 %**
22 janvier				
8e j. de l'ictère..	**0,114**	**0,214**	**0,10**	**53 %**
26 janvier				
12e j. de l'ictère.	**0,16**	**0,264**	**0.104**	**60 %**

Les faits dominants de cet ictère essentiellement bénin sont avant tout la chute de poids, le malade ayant perdu plus de 4 kilos en quatre jours de séjour à l'hôpital. Le poids remonte vers la fin de l'affection sans changement de régime. D'autre part, en même temps que son ictère diminue d'intensité, il présente une réascension de son urée urinaire et de son élimination urinaire. Les rapports azotémiques indiquent également une défaillance appréciable suivie de *restitutio ad integrum*.

OBSERVATION IV

B... vingt-trois ans, tailleur, entre le 3 janvier 1920, salle Dieulafoy, n° 11 pour ictère. Ses parents sont bien portants, cependant sa mère présente une affection hépatique de

nature indéterminée. Il a deux frères et une sœur bien portants.

Jusqu'à quinze ans, B... a eu les maladies de l'enfance scarlatine et rougeole. Il y a quatre ans, à l'âge de dix-neuf ans il a eu un chancre syphilitique de la verge traité à Saint-Louis par 35 piqûres de cyanure de mercure. Depuis cette époque il ne s'est plus soigné.

Vers le 20 décembre 1919 il a été pris de douleurs vagues dans les reins, dans le coude, apparaissant après le repos pour disparaître par le mouvement.

En même temps ses conjonctives sont devenues légèrement jaunes et ses urines sont rouges et hautes en couleur.

Vers le 27 décembre il dit être devenu franchement jaune, son ictère s'accompagnant de diarrée liquide.

Il entre alors à l'hôpital au huitième jour de son ictère et nous dit avoir déjà eu une perte de poids de 3 kilos.

Le malade présente un ictère jaune citrin et un peu de prurit. Son foie est hypertrophié présentant 13 cm. 1/2 sur la ligne mamelonnaire.

Il est subfébrile : 37°9, mais cette température retombe le lendemain de son entrée à la normale pour s'y maintenir jusqu'à la fin de la maladie. Le pouls est à 67, la tension au Pachon 13-7.

La réaction de Gmelin est franchement positive, la réaction de Hay, par contre, est négative. Le Wassermann pratiqué est franchement positif.

Au dix-huitième jour de l'ictère le foie est revenu à 11 centimètres.

Le malade mis le jour de son entrée au régime lacté intégral est mis le quatrième jour de son séjour à l'hôpital, douzième jour de l'ictère, au régime mixte.

Il pèse 57 kilos à son arrivée et, malgré le changement de régime, sa courbe de poids ne remonte que bien après qu'il soit au régime mixte : il commence à engraisser au huitième jour de son séjour à l'hôpital, quinzième jour de l'ictère. A partir de ce moment la courbe de poids est régulièrement ascendante et le malade sort après un séjour de quatorze

jours à l'hôpital, à 21 du début de son ictère, encore légèrement subictérique et pesant 59 kgr. 1/2 ce qui réalise sensiblement le poids que notre malade disait avoir présenté avant son ictère.

Les urines pendant toute la durée du séjour à l'hôpital ont oscillé entre 2 et 4 litres par vingt-quatre heures et l'urée urinaire entre 20 et 30 grammes par vingt-quatre heures, se maintenant vers 24 grammes pendant la durée d'état stationnaire du poids et montant entre 26 et 30 grammes pendant la période de reprise du poids sans changement de régime alimentaire.

Les dosages faits ont donné pour le sang les résultats suivants :

	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
6 janvier 11e j. de l'ictère.	**0.14**	**0,29**	**0.15**	**48** %
15 janvier 20e j. de l'ictère.	**0,093**	**0,22**	**0,127**	**42** %

Ce malade nous est arrivé trop tard dans l'évolution de son ictère pour que nous ayons pu constater la chute de poids qu'il nous annonce et qui est prouvée par la reprise ultérieure. Remarquons que cette reprise de poids survient sans aucun changement de régime et qu'elle est accompagnée d'une légère élévation de la quantité d'urée urinaire émise en vingt-quatre heures. Remarquons aussi que bien que le poids du malade soit revenu sensiblement à la normale il est encore en déficit azotémique puisque son rapport au vingtième jour n'est toujours que de 42 o/o.

OBSERVATION V

M..., trente-quatre ans, mécanicien, entre le 5 janvier 1920, salle Dieulafoy, n° 20 pour ictère. Il n'y a rien de spécial à signaler dans ses antécédents héréditaires : sa mère

est bien portante et son père est décédé à la suite de néphrite albuminurique.

On ne relève chez lui aucun antécédent pathologique jusqu'en février 1919. A ce moment le malade contracte la syphilis. Il est soigné à l'hôpital d'Etampes et son traitement consiste en 25 injections de cyanure et 6 de novarsenobenzol progressivement croissantes de 15 à 75 centigrammes. Il continue son traitement régulièrement à Saint-Louis.

En mai 1919 une plaque muqueuse apparaît sur sa lèvre supérieure et il se fait traiter à nouveau à l'hôpital Saint-Louis.

Son ictère est apparu le 2 janvier et il entre au cinquième jour. Huit jours avant l'apparition de la jaunisse le malade, à la suite d'un repas plus copieux que de coutume a présenté des troubles digestifs caractérisés par de la diarrhée et un grand vomissement Dans le courant de la semaine qui suit, le mercredi, puis le dimanche il a de nombreux vomissements très abondants, bilieux et très amers.

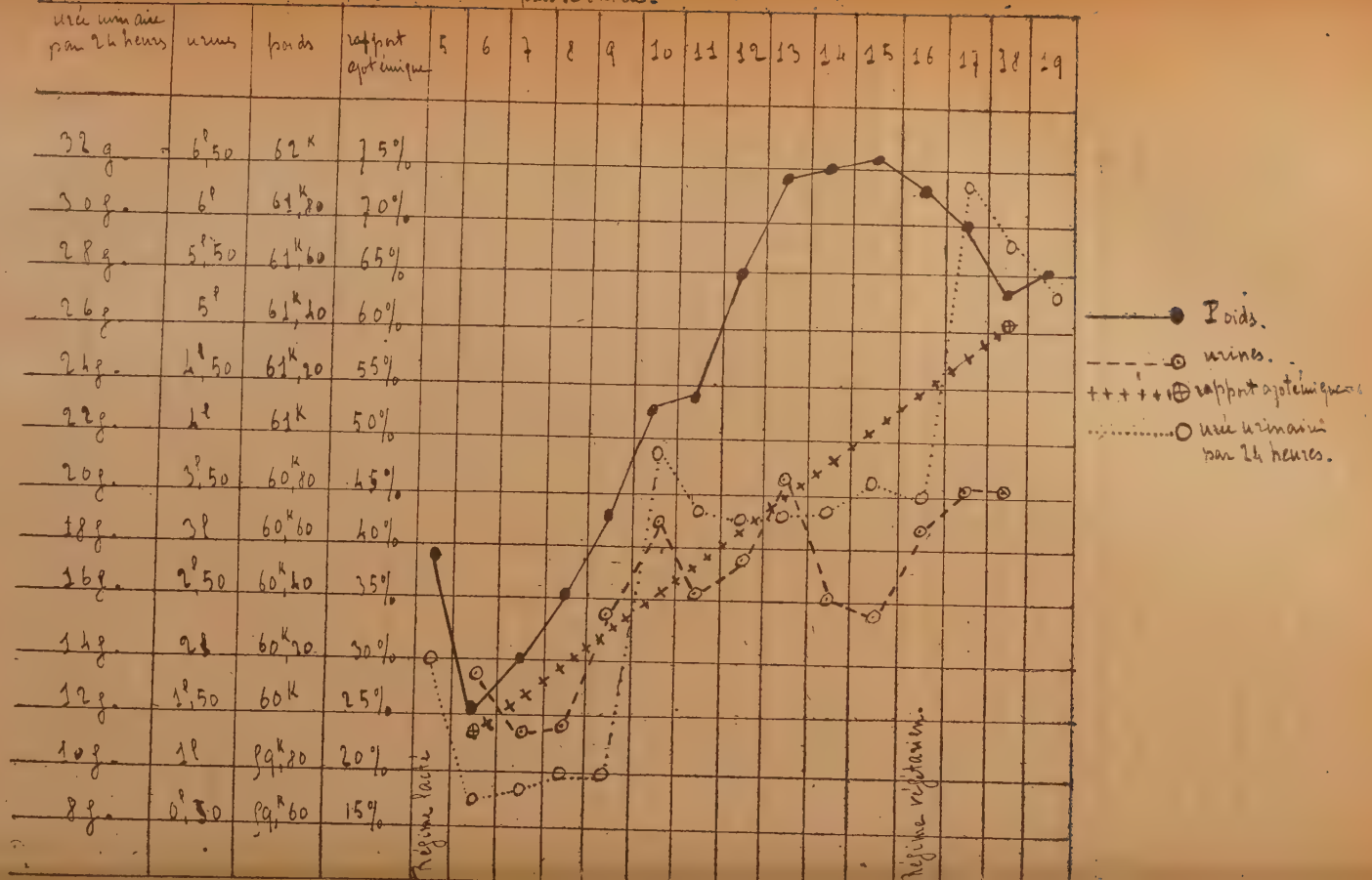
Il présente encore de la diarrhée avec décoloration des matières, accuse de la faiblesse générale, une anorexie complète, de la céphalée et des courbatures et dit avoir maigri de 5 kilogrammes. Il a un ictère tégumentaire léger; ses urines, par contre, sont hautes en couleur et révèlent une réaction de Gmelin et de Hay franchement positives. Le malade est légèrement bradycardique, son pouls bat à 60 pulsations à la minute.

Le foie est gros, déborde les fausses côtes, a 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Il est douloureux à la pression, la vésicule est indolore et pas perceptible au palper. La rate est un peu hypertrophiée : 7×7 centimètres.

A l'auscultation on note un souffle extracardiaque qui disparaît par la compression oculaire La température est de 37 degrés, la tension artérielle de 13-7 au Pachon.

12 janvier. — On pratique l'épreuve de la glycosurie alimentaire qui est négative.

13 janvier. — L'ictère est toujours sensiblement semblable mais les matières commencent à se recolorer légèrement et


Jours de l'acteur.
urée urinaire par 24 heures
urines
poids
rapport azoturique
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
32 g. 6l,50 62K 75%
30 g. 6l 61K,20 70%
28 g. 5l,50 61K,60 65%
26 g. 5l 61K,20 60%
24 g. 4l,50 61K,20 55%
22 g. 4l 61K 50%
20 g. 3l,50 60K,80 45%
18 g. 3l 60K,60 40%
16 g. 2l,50 60K,20 35%
14 g. 2l 60K,20 30%
12 g. 1l,50 60K 25%
10 g. 1l pq K,20 20%
8 g. 0l,50 pq K,60 15%
Régime pauvre
Régime riche
Poids.
urines.
rapport azoturique
urée urinaire par 24 heures.

le 19 janvier, jour de sa sortie de l'hôpital, le malade présente un foie revenu à ses dimensions normales : 9 cm. 1/2 sur la ligne mamelonnaire. Son ictère est à peu près disparu, les conjonctives seules restent un peu jaunes.

Le malade a encore quelques vagues troubles intestinaux et un peu d'asthénie.

Ainsi qu'on peut le voir sur la courbe de ce malade que nous trouvons suffisamment schématique pour la reproduire, M..., après avoir pendant les premiers jours de son séjour à l'hôpital achevé sa chute de poids, remonte progressivement de 60 kilogrammes, point minimum à 62 kilogrammes. Nous faisons remarquer qu'il a commencé à reprendre du poids avant le changement de régime, que d'autre part, la décharge uréique qui a coïncidé chez ce malade avec la crise polyurique ne s'est déclanchée que le dixième jour de l'ictère alors que, déjà, depuis le septième jour, le malade était en courbe ascendante de poids.

Les diverses courbes sont absolument nettes ainsi que les divers dosages du sang :

	Azote urée —	Azote total —	Azote résiduel —	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$ —
6 janvier				
6e j. de l'ictère.	**0,05**	**0,21**	**0,16**	**23** %
18 janvier				
18e j. de l'ictère.	**0,183**	**0,29**	**0,107**	**60** %

Le malade, en plein ictère, présentait une diminution très sensible de son azotémie totale et uréique, un abaissement très considérable de son rapport azotémique : 23 o/o chiffre le plus bas que nous ayons relevé dans nos observations et une élévation de son azote résiduel contrastant avec un ictère léger comme teinte.

A la fin de son ictère au contraire il était revenu à des chiffres azotés sensiblement normaux ce qui montre que, contrairement à notre observation I, chez ce malade les fonctions biligéniques et uréopoïétiques sont revenues sensiblement simultanément à la normale.

OBSERVATION VI

Mme P..., vingt-sept ans, ménagère, entre à l'hôpital salle Hanot, n° 5, le 11 janvier 1920 pour ictère.

Aucun antécédent morbide héréditaire ni personnel ; la femme ayant été convenablement réglée à treize ans n'a jamais eu d'enfant ni fait de fausse couche.

En 1918 son mari a contracté une syphilis traitée ; consécutivement il a eu en août 1919 un ictère.

La malade a elle-même eu une roséole en juin 1919, son chancre ayant passé inaperçu. Elle est traitée par 20 piqûres de cyanure et 20 arsenobensol à Broca. Les dernières injections remontent au mois d'octobre 1919.

A cette époque elle commence à se plaindre de malaises, de sensations de fatigue, de courbatures, d'anorexie et de céphalées, sans douleur dans l'hypocondre droit.

Trois semaines après le début des malaises apparaît un prurit intense empêchant la malade de dormir et persistant encore à l'entrée.

Six jours après le prurit est apparu l'ictère d'abord léger, débutant par les conjonctives puis se généralisant et fonçant de plus en plus.

Dès les premiers jours de l'ictère les urines ont foncé et les matières se sont décolorées. La malade fait un séjour de onze jours à l'Hôtel-Dieu, en sort et rentre à Saint-Antoine le 11 janvier, quarante-neuvième jour de l'ictère.

Elle présente à ce moment un ictère safrané intense avec un prurit très douloureux et des céphalées. Le pouls bat à 60 pulsations à la minute. La température est de 37°5. Le ventre est souple, il n'y a pas de douleur appendiculaire, le foie est augmenté de volume (14 centimètres sur la ligne mamelonnaire) dur et consistant. La rate n'est pas percutable.

La malade présente sur l'abdomen, les seins et les cuisses des taches ecchymotiques. Les urines sont foncées, sans

albumine, avec une réaction de Gmelin et de Hay franchement positives, pas de spirochéturie. Une numération globulaire donne 3.880.000 hématies et 16.500 leucocytes. Le Wassermann est négatif.

21 janvier. — Cinquante-neuvième jour de l'ictère. Le prurit persiste, les matières sont encore décolorées, la teinte des téguments n'a pas varié, par contre les taches ecchymotiques ont disparu.

24 janvier. — Le foie a diminué de volume, il n'a plus que 12 centimètres sur la ligne mamelonnaire. A ce moment la malade a une petite bronchite intercurrente d'une durée de cinq à six jours.

31 janvier. — Soixante-neuvième jour de l'ictère les urines sont un peu moins foncées et simultanément les matières se recolorent un peu. Le prurit est moins intense.

12 février. — Soixante-dix-neuvième jour de l'ictère. La jaunisse pâlit, le prurit est beaucoup moins intense, les urines sont claires et ne décèlent plus de pigments. Les matières sont encore incomplètement colorées.

16 février. — Quatre-vingt-cinquième jour de l'ictère. Un examen radiographique décèle un gros foie de 15 cm. 1/2 refoulant l'estomac vers la gauche et un estomac abaissé à cinq travers de doigt au-dessous de la ligne biliaque.

A sa sortie le 5 mars la malade n'a plus de teinte ictérique et ses matières ont repris leur coloration normale.

La malade qui est entrée pesant 48 kilogrammes a perdu régulièrement du poids jusqu'au soixante-quatorzième jour de l'ictère où elle ne pesait plus que 43 kgr. 500.

A partir de ce moment le poids augmente progressivement jusqu'à sa sortie où elle avait regagné le poids de 48 kilogrammes qu'elle avait à l'entrée.

Elle urinait à son entrée 2 litres dans les vingt-quatre heures. Elle a fait entre le quatre-vingt-troisième et le quatre-vingt-douzième jour de son ictère une crise polyurique intense, les urines montant jusqu'à 7 litres pour redescendre aux environs de 4 à 5 litres à sa sortie.

Corollairement son urée urinaire extrêmement faible au

début de l'affection, entre 7 et 10 grammes par vingt-quatre heures, est montée cinq jours après la crise polyurique à 22 et 25 grammes pour redescendre à la sortie aux environs de 16 à 18 grammes.

La malade a été maintenue au régime lacté intégral jusqu'au quatre-vingtième jour de son ictère où elle a eu des potages et des purées. Le changement alimentaire s'est fait sept jours après le début de la reprise de poids, cinq jours avant la crise polyurique et dix jours avant la crise d'élimination d'urée.

Les dosages sanguins nous ont donné :

	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
	—	—	—	—
13 janvier				
51e j. de l'ictère..	**0,10**	**0,176**	**0,106**	**39** %
31 janvier				
69e j. de l'ictère..	**0,10**	**0,20**	**0,10**	**50** %

Elle a été traité par 10 injections de cyanure suivies de 5 injections d'arsenobenzol de 0 gr. 15 à 0 gr. 45.

En résumé, cette malade présente un ictère particulièrement tenace et intense. Malgré l'absence de température pendant tout son séjour à l'hôpital, sauf les cinq jours de bronchite intercurrente, la gravité et la longueur de sa maladie paraît avant tout liée à l'insuffisance hépatique traduite cliniquement par sa perte de poids et l'arrêt à peu près absolu de sa fonction biligénique, chimiquement par l'abaissement de son urée urinaire et l'insuffisance azotée de son sang.

Chez elle comme chez les malades qui ont précédé, l'abaissement du poids puis son relèvement ne correspondent nullement au régime alimentaire. Il en est de même de l'excrétion uréique, la courbe de relèvement de l'urée urinaire et des substances azotées du sang étant postérieures à la reprise du poids.

OBSERVATION VII

L..., vingt-neuf ans, camionneur, entre le 12 janvier 1920 Salle Dieulafoy, n° 20 *bis* pour ictère ayant débuté depuis dix jours.

Le malade a eu la fièvre typhoïde à dix-huit ans, a fait son service au Maroc sans atteinte de paludisme, ni de dysenterie.

En 1915 le malade a eu une blennorrhagie, non encore complètement guérie.

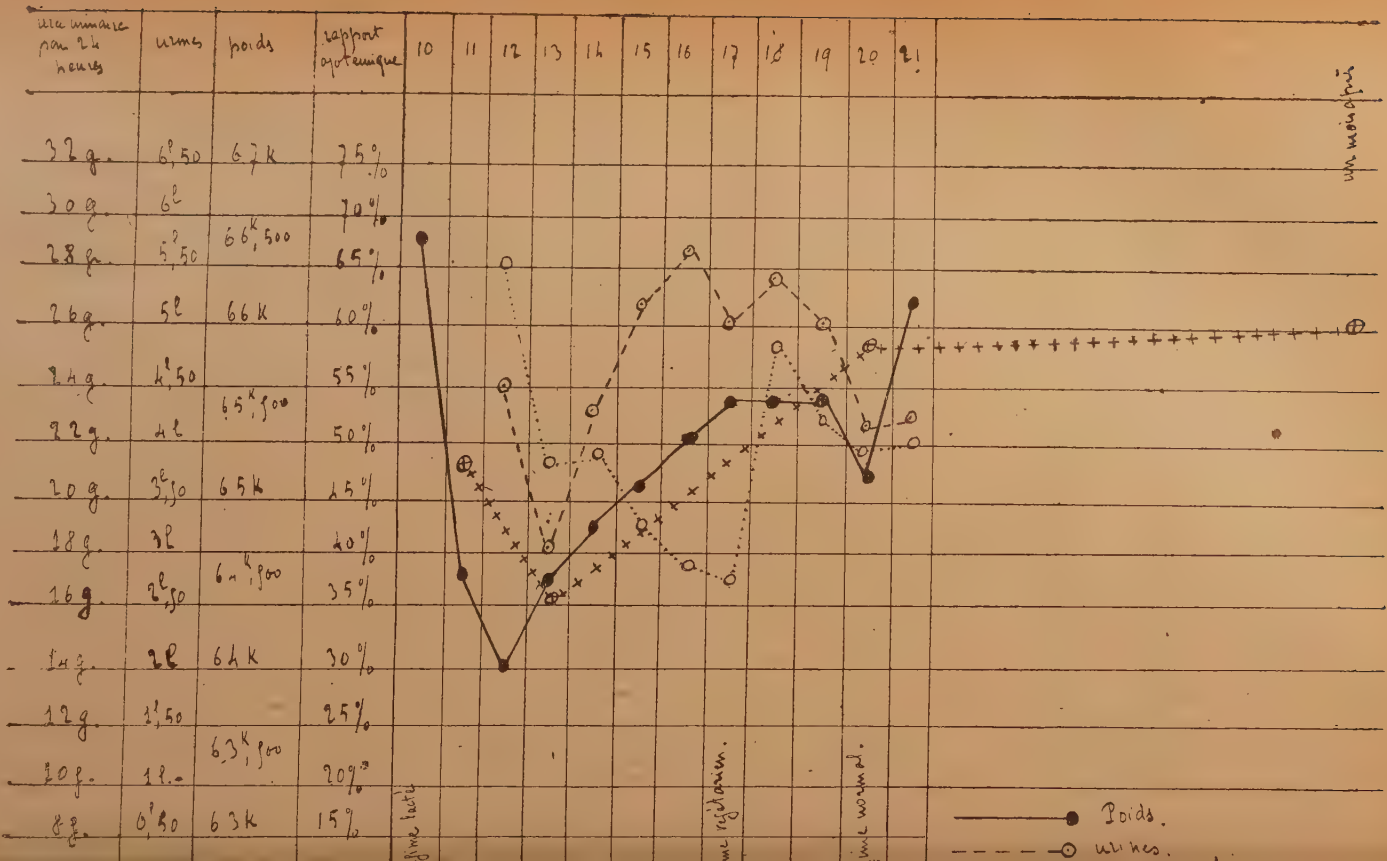
Dans les premiers jours de décembre 1919 il a eu un chancre considéré par le médecin qui le soignait comme mou. Il ne semble, en effet, pas induré à la palpation. Plusieurs examens microscopiques ont confirmé ce diagnostic en révélant constamment du bacille de Ducret, jamais de tréponème, deux réactions de Wassermann pratiquées à diverses époques de son séjour à l'hôpital ont été négatives.

Vers le 25 décembre le malade a constaté que ses urines étaient plus hautes en couleur. Ce fait ne s'accompagne d'aucun trouble fonctionnel, le malade continuant son travail sans fatigue. Huit jours après, le malade sans avoir fait aucun excès alimentaire et du reste sans trouble général remarque que ses téguments ont pris une teinte jaune. Il attribue l'apparition de son ictère soit au froid, soit à un excès de travail. Simultanément les matières sont complètement décolorées. Il ne présente pas de prurit et a suivi depuis le début de son ictère un traitement consistant en calomel, salicylate et benzoate.

A son entrée nous lui trouvons un foie absolument indolent, présentant 11 centimètres de longueur sur la ligne mamelonnaire. La vésicule est insensible. Les téguments sont jaune foncé, les matières semblent se recolorer déjà un peu. Le pouls est à 80 pulsations. Les urines rouge brun présentent une réaction de Gmelin et une réaction de Hay positives, pas d'albuminurie, le cœur et les poumons sont normaux.

Le 18 janvier (15e jour de l'ictère) les matières ont repris leur

Jours de l'ictère.



teinte à peu près normale et les urines sont redevenues claires.

A la sortie du malade le foie n'a plus que 9 centimètres sur la ligne mamelonnaire et la teinte ictérique a complètement disparu.

Ainsi qu'on le voit sur la courbe de ce malade que nous reproduisons, le poids qui était au dixième jour de son ictère de 66 kgr. 500 est tombé au onzième jour à 64 kgr. 500 et le douzième jour à 64 kilos pour remonter ensuite progressivement à partir du treizième jour.

Remarquons que chez lui le changement de régime n'a été fait qu'au dix-septième jour de l'ictère.

Les dosages du sang ont donné les résultats suivants :

	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
	—	—	—	—
13 janvier				
11e j. de l'ictère.	**0,104**	**0,22**	**0,12**	**47 %**
15 janvier				
13e j. de l'ictère.	**0,07**	**0,20**	**0,13**	**35 %**
22 janvier				
20e j. de l'ictère.	**0,114**	**0.214**	**0,10**	**53 %**

Enfin un mois environ après sa première sortie de l'hôpital, le malade nous est revenu pour un bubon consécutif à son chancre mou et nous avons pu obtenir :

	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
	—	—	—	—
4 mars.....	**0,156**	**0,257**	**0,10**	**60 %**

Les diverses courbes de ce malade particulièrement typiques au cours d'un ictère catarrhal nous montrent l'abaissement du poids suivi d'une reprise lente.

La courbe de chute de l'urée est sensiblement parallèle à la chute de poids mais la chute d'urée est postérieure de

trois jours à la chute de poids, le chiffre le plus bas d'urée répond à une reprise de poids de 1 kg. 600.

La décharge urinaire a un peu précédé la crise uréique. Quant à la courbe des rapports azotémiques elle est aussi très schématique et si le dosage au vingtième jour de l'ictère donnait un rapport un peu inférieur à la normale, celui pratiqué un mois plus tard a permis de constater que le malade avait retrouvé le rapport normal.

OBSERVATION VIII

Mme P..., vingt-deux ans, ménagère entre le 8 février 1920 salle Hanot n° 13 pour ictère constaté depuis huit jours.

Son père est décédé à trente-deux ans, de bronchite. Sa mère est bien portante. Elle a deux sœurs et un frère bien portants.

On ne note rien de spécial dans ses antécédents. Elle a été régulièrement réglée à treize ans. Elle s'est mariée en août 1919 avec un mari spécifique, a fait trois fausses couches de un mois et demi en février, juillet et décembre 1918. De plus elle a eu une salpingite en novembre 1918.

En septembre 1918 elle a eu une roséole, son chancre ayant passé inaperçu. Un Wasserman fait à Saint-Louis est positif et on institue un traitement consistant en 3 injections de cyanure de mercure puis du novarsenobenzol par doses régulièrement croissantes de 0 gr. 15 à 0 gr. 45 jusqu'à concurrence de 5 grammes en totalité.

La malade au cours de l'hiver qui a suivi a fait successivement quatre séries de piqûres, chacune des séries ayant été entrecoupée d'un mois de traitement. Le Wassermann fait au début de chaque période de traitement a toujours été positif. La dernière injection de novarsenobenzol remonte au 15 février 1920.

Le 6 février, la malade sans malaise sensible s'aperçoit que ses conjonctives commencent à jaunir. Peu à peu l'ictère s'installe complet sur tout le corps. La malade n'a pas de

troubles fonctionnels : ni troubles digestifs, ni nausées, ni vomissements. Pas de céphalées, par contre un léger prurit.

A l'examen la malade présente une teinte jaune foncé très accentuée, le foie est de taille normale (11 cm. sur la ligne mamelonnaire). La rate n'est pas perceptible. Le ventre est souple. Les matières sont moulées, absolument décolorées, couleur mastic, rosissant un peu abandonnées à elles-mêmes. Les urines sont hautes en couleurs. La réaction de Gmelin décèle des pigments biliaires et la réaction de Hay est nettement positive.

Le pouls est bon, on compte 80 pulsations à la minute. Le cœur et les poumons sont normaux.

Le 2 mars, vingt-sixième jour de l'ictère les téguments sont beaucoup moins foncés, les matières se recolorent, les urines sont beaucoup plus claires, l'état général est satisfaisant et la malade sort sur sa demande.

Depuis nous avons eu le loisir de la revoir sans pouvoir pratiquer de nouveaux dosages. Son ictère a disparu dans les jours qui ont suivi sa sortie de l'hôpital.

Pendant son séjour la malade a été soumise au traitement par l'hépatine. Elle a reçu 4 injections de 6 centigrammes d'énésol et on a institué, à la suite, au moment de la diminution de l'ictère un traitement par l'arsenobenzol qui n'a jamais amené de reprise de l'ictère.

La malade pendant tout son séjour a été maintenue à un régime alimentaire absolument fixe consistant en deux litres de lait et du bouillon de légume.

Contrairement aux malades que nous avons habituellement observés cette malade n'a jamais eu de grandes variations dans son poids en se maintenant constamment entre 50 et 51 kilos. Par contre les courbes d'urine et d'urée urinaire ont été des plus nettes la décharge se produisant simultanément au quinzième jour de l'ictère. La malade qui urinait quotidiennement jusque-là entre un demi litre et un litre a vu sa courbe remonter entre 4 et 5 litres par vingt-quatre heures pendant une semaine puis se stabiliser dans les environs de 3 litres.

Parallèlement les chiffres d'urée urinaire par vingt-quatre heures ont été entre 4 et 7 grammes pendant les sept premiers jours, remontant ensuite jusqu'aux environs de 25 grammes pendant la crise uréique et se stabilisant ensuite aux environs de 16 grammes.

Les dosages de sang ont donné :

	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
14 février				
9e j. de l'ictère.	**0,138**	**0,262**	**0,124**	**52 %**
4 mai				
28e j. de l'ictère.	**0,133**	**0,220**	**0,087**	**60 %**

En somme nous nous trouvons ici en présence d'un ictère spécifique d'allure particulièrement bénigne où la fonction uréopoïétique a été touchée au minimum, de façon sensible pourtant, ainsi que l'indiquent nettement la courbe d'élimination d'urée urinaire très abaissée d'une part, le rapport azotémique et les divers dosages azotés sanguins d'autre part pendant la phase d'état suivis de *restitutio ad integrum* à la fin de l'affection.

Ce minimum d'insuffisance hépatique s'est traduit par un état général constamment satisfaisant puisque la malade n'a pas eu de perte de poids. Peut-être ce fait est-il dû au traitement opothérapique hépatique suivi par la malade.

OBSERVATION IX

M. S..., électricienne entre à l'hôpital salle Hanot, n° 1, le 24 février 1920 pour ictère.

Le père de la malade est décédé à la suite d'un cancer du foie et sa mère de bacillose.

La malade qui a eu une congestion pulmonaire à l'âge de cinq ans, a été normalement réglée à seize ans. Elle est entrée

en 1913 à dix-huit ans à l'hôpital Laënnec pour bacillose du sommet droit ayant provoqué quelques petites hémoptysies fractionnées. Son séjour à l'hôpital a eu une durée de cinq mois environ.

La femme n'a pas d'enfant et n'a jamais fait de fausse couche. En mai 1919, elle a contracté un chancre infectant de la lèvre supérieure suivi de roséole. Elle s'est fait immédiatement soigner à l'hôpital Broca où on lui a fait vingt injections de cyanure de mercure. Après un mois de repos on lui a fait un Wassermann dont elle ignore le résultat. On institue alors un traitement par le novarsenobenzol jusqu'à concurrence de 6 gr. 25. Elle ressent à ce moment quelques troubles consistant en sueurs froides, tremblements, bouffées de chaleurs, noircissement des ongles ce qui force à cesser le traitement le 29 janvier 1920.

La malade dit que depuis le mois de juillet environ elle ressentait une gêne douloureuse dans la région hépatique.

Vers le 13 février elle a un embarras gastrique fébrile (39 degrés) avec des vomissements et sans diarrhée. Cinq ou six jours après, vers le 10 février M. S..., a commencé à devenir subictérique. La jaunisse a commencé par les conjonctives et en quarante-huit heures un ictère franc s'est installé avec asthénie et anorexie.

L'ictère fonçait quand la malade se levait, diminuait par le repos au lit.

Elle n'a jamais eu de prurit mais dès le début les urines ont été foncées et les matières complètement décolorées. En même temps la malade a eu quelques légers épistaxis et de petites hémoptysies. Devant cet état de choses elle se décide à entrer à l'hôpital le 24 février 1920 et nous arrive au huitième jour de son ictère.

A ce moment la malade présente un ictère safrané intense et généralisé portant sur les téguments, les conjonctives et la peau.

Le foie est gros et douloureux à la pression. Il déborde de trois travers de doigt environ le rebord costal. La vésicule n'est pas perceptible et il n'y a pas de douleur localisée au

point vésiculaire. La rate est très légèrement hypertrophiée. La langue saburrale.

A l'auscultation on relève une légère submatité des deux sommets avec prédominance à droite. Le cœur est normal, le pouls bien frappé bat à 80 pulsations par minute, les urines très hautes en couleurs n'ont pas d'albumine. Les deux réactions de Gmelin et de Hay sont fortement positives révélant des pigments et des sels bilaires.

Le 28 février un examen de la fragilité globulaire donne un début d'hémolyse à 68 sans hématies granuleuses.

Le 1er mars, une numération globulaire permet de noter une très faible anémie avec 3.430.000 hématies et 8.400 leucocytes, le pourcentage étant normal.

Le 2 et le 10 mars la matité hépatique sur la ligne mamelonnaire donne 10 centimètres.

Le 12 mars, elle est de 11 centimètres avec un point douloureux léger au niveau de la vésicule.

Le 15 mars l'ictère commence à pâlir.

Le 24 mars la malade a de nouveau quelques douleurs hépatiques légères, l'ictère fonce un peu à nouveau et la température s'élève.

Le 27 mars, cette petite crise hépatique est terminée.

Le 7 avril enfin le foie a 11 centimètres mais l'ictère a à peu près disparu.

Plusieurs examens d'urine pratiqués au cours de la maladie ont été négatifs au point de vue spirochéturie.

Le poids de notre malade qui était de 40 kilos à son entrée est tombé à 37 kgr. 600 au vingt-cinquième jour de l'ictère pour remonter ensuite lentement.

Elle est constamment restée en faible élimination d'urée urinaire. Cependant pendant la période d'ictère elle s'est maintenue entre 3 et 6 grammes d'urée environ par vingt-quatre heures et après la période d'ictère elle est montée entre 10 et 12 grammes par vingt quatre heures.

Les divers dosages d'azote du sang que nous avons pratiqué nous ont donné les résultats suivants :

	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{Azote total}}$
29 février				
13e j. de l'ictère.	**0,046**	**0,18**	**0,134**	**25 %**
4 mars				
17e j. de l'ictère.	**0,067**	**0,176**	**0,109**	**38 %**
17 mars				
30e j. de l'ictère.	**0,12**	**0,24**	**0,12**	**50 %**
24 avril				
62e j. de l'ictère.	**0,14**	**0,24**	**0,10**	**58 %**

Le traitement a consisté surtout en traitement spécifique : d'abord iodure, puis cyanure, ensuite hectine et enfin novarsenobenzol qui n'a plus donné lieu chez la malade à aucun accident.

Le point le plus important et le plus typique de l'observation de notre malade qui suit la courbe de poids, d'élimination d'urée urinaire habituelles est avant tout la courbe progressivement croissante des divers dosages d'azote sanguins en particulier du rapport azotémique qui montre le retour vers la normale à peu près obtenu seulement soixante-deux jours après le début de l'ictère.

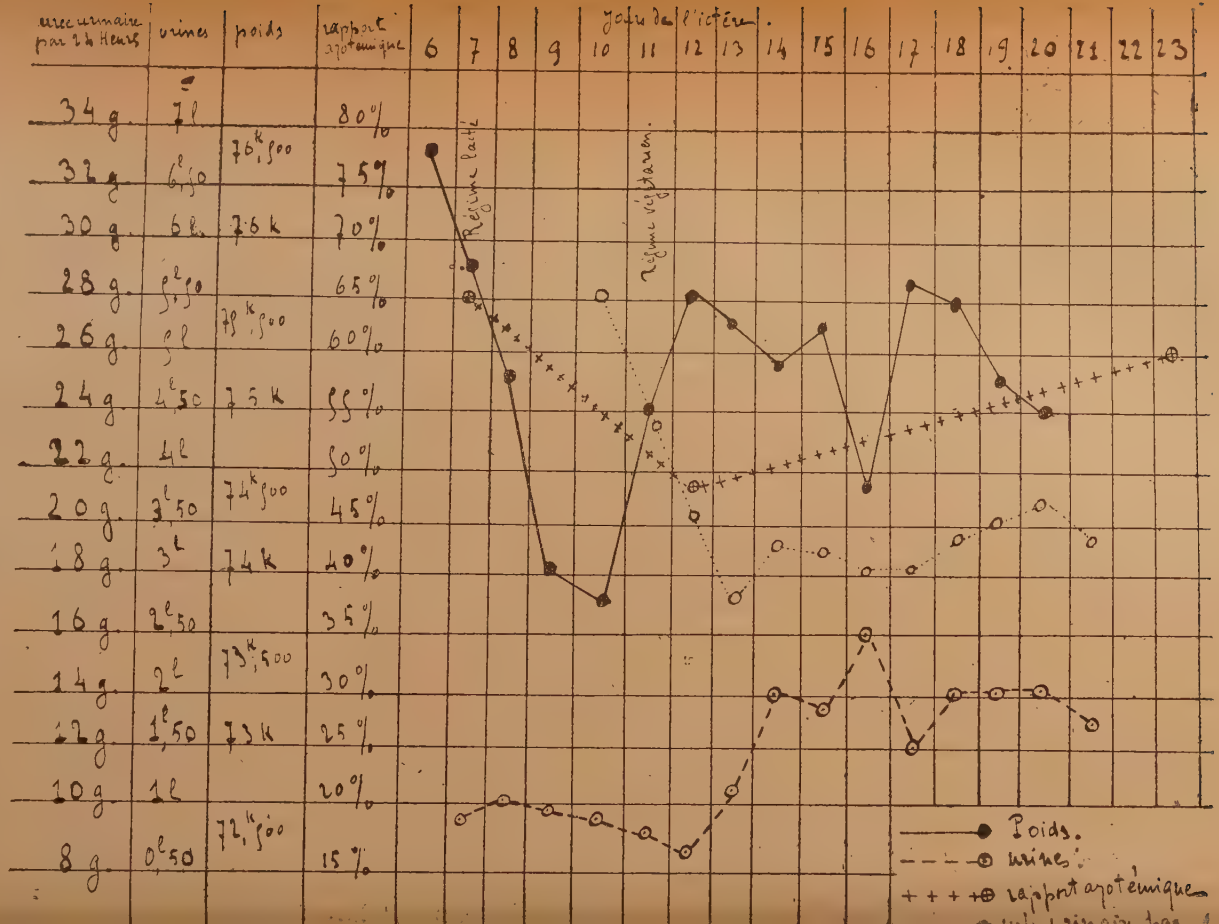
OBSERVATION X

Z..., trente et un ans, sculpteur, entre salle Dieulafoy, lit n° 20, le 18 avril 1920 au sixième jour de son ictère.

Ce malade qui ne présente aucune hérédité pathologique a contracté en 1909 une blennorrhagie convenablement traitée. En décembre 1915 il a déjà eu un ictère particulièrement bénin guéri en douze jours. En 1918 il a eu une grippe qui a duré un mois.

Le 8 mars 1919 il a eu un chancre qu'il n'a pas fait soigner et il entre à l'hôpital porteur d'un bubon inguinal gauche : rouge, chaud et douloureux.

Une quinzaine de jours avant son ictère il avait présenté


urée urinaire par 24 Heures
urines
poids
rapport azoturique
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
jour de l'ictère.
Régime lacté
Régime végétarien.
34 g.
7l
80%
32 g.
6l,50
76k,500
75%
30 g.
6l.
76 k
70%
28 g.
5l,50
65%
26 g.
5l
78k,500
60%
24 g.
4l,50
75 k
55%
22 g.
4l
50%
20 g.
3l,50
74k,500
45%
18 g.
3l
74 k
40%
16 g.
2l,50
35%
14 g.
2l
73k,500
30%
12 g.
1l,50
73 k
25%
10 g.
1l
20%
8 g.
0l,50
72k,500
15%
Poids.
urines.
rapport azoturique

quelques troubles digestifs consistant en inappétence non élective, dégoût et quelques myalgies dans les mollets.

Dès avant l'apparition de son ictère il avait remarqué que ses urines avaient foncé.

Le 12 avril il constate que ses téguments sont devenus jaunes et le lendemain et le surlendemain il a présenté une recrudescence de ses troubles intestinaux consistant en particulier en nausées mais n'allant jamais jusqu'au vomissement.

A son entrée le malade est nettement ictérique, la teinte étant répartie sur les téguments, les muqueuses et les conjonctives. Il n'a jamais ressenti de prurit.

Les urines sont acajou et présentent les réactions suivantes : Gmelin positif, Hay positif et des traces d'albuminurie.

Le cœur et les poumons sont normaux. Le pouls bat à 84. Le foie est normal et ne dépasse pas les fausses côtes. A la percussion on trouve 10 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La palpation hépatique ne révèle aucune douleur et la vésicule n'est ni perceptible ni douloureuse par la palpation. La rate est normale. Les selles légèrement diarrhéiques sont d'une teinte vert émeraude. Leur analyse chimique pratiquée décèle de la bile en nature.

Un Wassermann est absolument négatif.

Le 17 mars la résistance globulaire est trouvée :

$H^1 = 42 - H^3 = 38\text{-}H^2 = 28.$

Il n'y a pas d'hématies granuleuses.

Le 20, les selles sont encore vertes et contiennent encore de la bile.

Le 21, les selles sont absolument décolorées et on n'y retrouve plus de bile.

Le 23, l'ictère tégumentaire très diminué, les matières ont commencé à se recolorer, le malade quitte l'hôpital.

Z..., a présenté les mêmes signes que les autres malades étudiés. Son poids qui était de 76 kilogrammes au sixième jour de l'ictère est descendu à 73 kgr. 700 au dixième jour et est remonté entre 74 et 76 kilogrammes au moment de l'amélioration. L'urine émise restée au-dessous de 1 litre

jusqu'au douzième jour de l'ictère est montée ensuite aux environs de 2 litres.

L'urée urinaire qui au dixième jour était de 28 grammes par vingt-quatre heures est descendue rapidement jusqu'à 17 grammes pour remonter lentement autour de 19 grammes.

Quant au dosages sanguins ils ont donné :

	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
	—	—	—	—
17 avril				
7e j. de l'ictère.	0,20	0,30	0,10	66 %
22 avril				
12e j. de l'ictère.	0,10	0,21	0,11	47 %
3 mai				
23e j. de l'ictère.	0,142	0,225	0,083	63 %

On remarque très nettement dans cet ictère d'évolution essentiellement bénigne le fait que nous avons déjà montré dans d'autres observations que la chute du poids, la chute d'urée urinaire et la chute d'azote sanguin sous toutes ses formes sont sensiblement parallèles mais que l'amaigrissement précède de cinq jours la diminution d'urée urinaire qui commence à se produire au moment où le malade reprend déjà du poids. D'autre part, au septième jour de l'ictère le malade a encore un rapport azotémique absolument normal alors qu'il a déjà maigri de près d'un kilogramme et au contraire au douzième jour de l'ictère alors qu'il a déjà repris 2 kilogrammes de son poids, son rapport azotémique est très abaissé.

Ce chevauchement des divers signes étudiés paraît du reste encore plus net sur les courbes du malade que nous reproduisons.

RÉSULTATS D'ENSEMBLE

Dans les observations que nous venons de décrire, on a pu voir qu'il s'agissait constamment d'*ictères catarrhaux*. Nous nous sommes, en effet, bornés à étudier ces affections hépatiques, car il nous semble certain que dans ces maladies le foie est seul atteint. L'ictère catarrhal semble donc à notre sens schématiser l'étude de la pathologie hépatique au point de vue de la fonction uréopoïétique et permettre d'étudier l'insuffisance hépatique sans que les résultats soient faussés par des erreurs d'interprétation liées, par exemple, à une lésion concommittante d'autres organes.

Nous pouvons, en résumé, décrire dans l'ictère catarrhal *deux périodes* nettement distinctes : une première période, véritable *phase d'état* de la maladie, qui est caractérisée par les troubles suivants :

Tout d'abord le *poids* du malade *s'abaisse très rapidement* et dans des proportions parfois assez considérables ; c'est ainsi que nous avons, dans notre observation n° III, noté que le poids du malade s'était abaissé de 4 kilogs en quatre jours de séjour à l'hôpital et il nous a dit qu'il avait déjà maigri de

6 kilogs avant son entrée. Le malade n° IV a perdu 3 kilogs avant d'entrer. Nous avons vu le malade n° V perdre 5 kilogs, le malade n° VI 4 kilogs 1/2 et enfin le malade n° VII a maigri de 4 kilogs à l'hôpital.

Le point particulièrement intéressant à noter est que cette chute de poids *n'est due ni à un changement de régime*, ainsi qu'on l'a vu dans les observations, *ni à la fièvre*, ces malades ayant tous été constamment apyrétiques.

Quelques jours après le début de la chute de poids apparaissent les *troubles du métabolisme azoté* qui sont caractérisés par *l'oligurie* et la *diminution d'excrétion uréique urinaire*, certains de nos malades éliminant en vingt-quatre heures moins de 3 grammes d'urée (obs. II), moins de 4 (obs. VIII), entre 3 et 9 (obs. IX).

Simultanément les fonctions azotées du foie sont considérablement troublées :

L'*urée sanguine est fortement abaissée:* 0,05 (obs. V), 0,06 (obs. IX), 0,07 (obs. VI et VII).

L'*azote total est diminué* dans de plus faibles proportions.

L'*azote résiduel est augmenté*, montant à 0,12 dans les observations VII et VIII, à 0,13 dans l'observation IX, à 0,15 dans l'observation IV, enfin à 0,16 (obs. V).

Corollairement le *rapport azotémique* $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$ *est diminué* chez tous dans des proportions notables

TABLEAU RÉCAPITULATIF

Observations	Jours de l'ictère	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
I	8e jour	0,118	0,225	0,102	52 %
	3 mois après	0,091	0,187	0,092	48 %
II	13e jour	0,093	0,216	0,123	43 %
III	5e jour	0,16	0,24	0,08	66 %
	8e jour	0,114	0,214	0,10	53 %
	12e jour	0,16	0,264	0,104	60 %
IV	11e jour	0,14	0,29	0,15	48 %
	20e jour	0,093	0,22	0,127	42 %
V	6e jour	0,05	0,21	0,16	23 %
	18e jour	0,183	0,29	0,107	60 %
VI	51e jour	0,07	0,176	0,106	39 %
	69e jour	0,10	0,20	0,10	50 %
VII	11e jour	0,104	0,22	0,12	47 %
	13e jour	0,07	0,20	0,13	35 %
	20e jour	0,114	0,214	0,10	53 %
	Un mois 1/2 après	0,156	0,257	0,10	60 %
VIII	9e jour	0,138	0,262	0,124	52 %
	28e jour	0,133	0,220	0,087	60 %
IX	13e jour	0,046	0,18	0,134	25 %
	17e jour	0,067	0,176	0,109	38 %
	30e jour	0,12	0,24	0,12	50 %
	62e jour	0,14	0,24	0,10	58 %
X	7e jour	0,20	0,30	0,10	66 %
	12e jour	0,10	0,21	0,11	47 %
	23e jour	0,142	0,225	0,083	63 %

pour descendre chez un de nos malades à 25 o/o (obs. IX) et chez un autre à 23 o/o (obs. V).

Dans une deuxième période, correspondant à la *phase d'amélioration* de l'affection, et parfois précédée d'une période en plateau plus ou moins longue le poids remonte par échelons, les éliminations d'urée et d'urine subissent une véritable *décharge puis se stabilisent dans des chiffres voisins de la normale.*

Quant aux *dosages sanguins* ils reprennent leurs *chiffres physiologiques*, l'urée et l'azote total s'élevant, l'azote résiduel s'abaissant et le rapport azotémique s'élevant de ce fait pour regagner la valeur de 60 o/o.

Nous ne pouvons mieux faire que de grouper dans un tableau synthétique tous les résultats de nos dosages sanguins. Ce tableau, à quelques résultats nouveaux près, est du reste celui que nous avons publié récemment en collaboration avec M. le Dr Brodin (1).

De même que nous avions établi la moyenne des chiffres trouvés chez des individus normaux, nous avons établi la moyenne des chiffres les plus typiques dans un même dosage chez nos malades et tandis que dans le premier cas nous avions obtenu :

	Azote urée	Azote total	Azote résiduel	Rapport $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$
	0,171	0,257	0,086	65 %
Dans le second nous trouvons :	0,089	0,207	0,122	40 %

1. Société de Biologie, 1er mai 1920.

Nous avons tenu à publier ces deux moyennes, car elles nous paraissent très démonstratives.

Remarquons que dans nos observations, d'une façon presque constante, lorsque le malade nous est arrivé au début de son ictère, si les *courbes de diminution de l'urée urinaire et des modifications azotées sanguines sont sensiblement parallèles*, elles ne *sont presque jamais synchrônes avec la courbe de chute de poids qui les précède de quelques jours.*

Dans notre observation III, alors que nous avions déjà observé depuis deux jours un amaigrissement du malade et qu'il nous avait dit avoir déjà perdu de son poids de façon notable avant son entrée, le chiffre d'urée urinaire, émise en vingt-quatre heures, était encore de 25 grammes. Il est tombé ultérieurement à 11 grammes. Dans notre observation VII la chute d'urée urinaire s'est produite trois jours après le début de la chute de poids et dans notre observation X le décalage plus net encore est de cinq jours.

Corollairement la *reprise du poids s'est faite toujours sensiblement avant la reprise d'urée* et bien souvent le malade étant encore en déficit azoté extrêmement accentué.

Dans notre observation n° V le malade avait déjà regagné progressivement en quatre jours un kilogramme lorsque la décharge uréique s'est produite, l'urée urinaire étant brusquement montée en vingt-quatre heures de 10 grammes à 22.

Dans l'observation VI c'est six jours après le début

de la reprise de poids que s'est produite la décharge uréique vraie, l'urée urinaire montant à 24 grammes.

Le malade de l'observation VII n'a atteint son minimum d'élimination urinaire d'urée que lorsque sa reprise de poids a été sensiblement complète.

De même enfin notre malade n° X avait déjà récupéré 2 kilogrammes au moment du chiffre minimum d'urée urinaire.

Un autre fait nous a frappé : c'est celui de la *non concordance des divers troubles d'insuffisance hépatique*. C'est ainsi que nous avons noté chez certains de nos malades un *ictère tégumentaire très léger* alors que les *divers dosages nous ont donné des chiffres absolument nets*. Ainsi M... (obs. V) qui n'a jamais montré qu'une jaunisse très discrète a eu un rapport azotémique descendu à 23 o/o et il est particulièrement frappant de noter que l'abaissement maximum que nous ayons constaté se soit produit chez un malade véritablement subictérique.

Par contre Mme P... (obs. VIII) est entrée avec des *signes biliaires accusés* consistant en ictère très intense, prurit, urines acajou et selles absolument décolorées : donc état cholémique très accentué contrastant avec la persistance d'un *bon état général* accusé par une *absence complète de perte de poids* et une *fonction uréogénique touchée au minimum*, puisque notre malade n'a jamais eu un rapport azotémique au-dessous de 52 o/o.

Enfin si nous avons constaté chez certains malades des phénomènes de dissociation de l'insuffisance

biligénique et uréogénique dans leur intensité nous avons eu aussi quelquefois de la *dissociation dans le temps.*

Certains de nos malades avaient déjà perdu toute teinte ictérique de leurs téguments, présentaient des selles absolument normales comme couleur et des urines ne décelant plus ni pigments, ni sels qui longtemps après parfois se trouvaient encore en déficit azoté extrêmement accentué.

A ce point de vue deux observations sont particulièrement nettes : ce sont celles de Mme Sa... (obs. IX) et de Hé... (obs. I).

M. Sa... se trouve encore à l'hôpital bien que son ictère ait disparu depuis le 7 avril. Ce n'est chez elle que le 24 avril que le rapport a été trouvé approchant de la normale ; il est, en effet, de 58 o/o et l'azote résiduel de 0 g. 10 par litre, ce qui dénote encore un léger état d'insuffisance hépatique qui se traduit chez la femme par une asthénie marquée et une élimination d'urée urinaire de 8 à 10 grammes par vingt-quatre heures.

Bien plus typique encore est l'observation de Hé..., (obs. I). Cet homme après avoir présenté un ictère catarrhal d'apparence tout à fait bénin est sorti de l'hôpital complètement guéri de son ictère. Trois mois après il revient à nouveau pour une affection d'ordre pulmonaire et nous le trouvons dans un état général très défectueux et avec un état d'amaigrissement hors de proportion avec la légèreté de son atteinte pulmonaire. Il nous a, au reste, dit ne s'être

jamais depuis son ictère complètement rétabli, avoir de nouveau maigri et avoir surtout une asthénie profonde sans qu'il ait jamais eu de réapparition de teinte jaune tégumentaire même légère. L'examen du sang pratiqué à ce moment nous a révélé la cause vraisemblable de cet état de choses : le rapport azotémique étant encore abaissé à 48 o/o ce qui révélait un déficit uréogénique notable encore, plus grand que pendant la phase d'ictère confirmé.

En résumé nous avons constamment noté chez nos malades : des troubles du métabolisme azoté portant sur les urines et révélé au début par une diminution de l'urée urinaire suivie d'une débâcle à la fin.

Parallèlement : des troubles des divers éléments azotés du sang, constitués par la diminution de l'azote de l'urée, de l'azote total, l'augmentation de l'azote résiduel et par conséquent l'abaissement du rapport azotémique $\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total}}$. *Tous ces phénomènes rétrocèdent à la fin de l'affection.*

La courbe de poids des malades décèle constamment un amaigrissement au début, suivi à la fin d'une reprise du poids.

Chez quelques-uns nous avons noté que la diminution de l'urée urinaire et les modifications de l'azote sanguin ne se produisent que plusieurs jours après le début de l'amaigrissement, parfois même au moment où la courbe de poids est en pleine réascension.

Chez quelques-uns enfin nous avons remarqué

une sorte de dissociation entre l'atteinte de la fonction biliaire et l'atteinte de la fonction hépatique traduite soit par des troubles de jaunisse intense avec un minimum de troubles azotés, soit au contraire par une atteinte uréogénique intense avec une jaunisse très peu marquée, soit enfin par une persistance plus ou moins longue des troubles azotés alors que l'ictère tégumentaire avait depuis longtemps disparu.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

De telles constatations nous ont amené à chercher quelles interprétations nous pouvions donner de ces faits. Si nous donnons certaines d'entre elles comme des hypothèses qui restent encore à prouver mais dont l'observation de nos malades nous a imposé l'idée à l'esprit, au moins certains faits nous paraissent nettement établis.

La bénignité de tous les cas que nous avons observé, l'atteinte exclusivè du foie, en apparence tout au moins, l'absence de fièvre permettent de rattacher les différents faits que nous venons de mettre en évidence à un trouble de fonctionnement du foie.

Les fonctions hépatiques si complexes et si mystérieuses encore, sont trop imparfaitement connues pour que nous puissions préciser exactement ces troubles.

Cependant une analogie nous frappe c'est celle qui semble exister entre ce qui se passe au cours de *l'ictère catarrhal* et ce qui se passe dans le *jeûne* et cette analogie va nous permettre d'émettre sur le rôle du foie une hypothèse.

Lorsqu'on soumet un animal *au jeûne* un certain nombre de phénomènes se produisent. L'animal, obligé pour vivre de continuer à faire des dépenses énergétiques et ne pouvant trouver l'apport nécessaire dans les éléments venus du dehors est obligé de détruire progressivement les réserves qui constituent son équilibre suivant l'aphorisme physiologique que « pour avoir assez, il faut avoir trop ».

Le résultat immédiat de ce fait est l'abaissement de poids que subit l'animal soumis au jeûne.

Mais on sait que c'est surtout aux graisses et aux albumines de ses tissus que l'organisme en état d'inanition fait appel. On connaît la loi de l'équilibre azoté qui consiste ainsi que l'explique fort bien M. Lambling (66) à mettre « la destruction des protéiques au niveau de l'apport azoté alimentaire » ce qui explique que la quantité d'urée excrétée normalement n'est pas constante et qu'elle augmente en fonction de la richesse en substances protéiques des aliments reçus. Elle diminuera par contre lorsque l'organisme ingérera une moindre quantité d'albumine.

Dans le jeûne donc : au début l'organisme utilise les albumines de ses réserves qui peuvent suffire à maintenir son excrétion azotée dans les mesures de la normale : que si le jeûne continue, les réserves étant épuisées, il vit sur ses tissus et petit à petit l'excrétion azotée va se trouver en déficience.

Des recherches récentes ont montré qu'il n'y avait pas seulement diminution d'excrétion azotée, mais

encore modification de cette excrétion. Le rapport azoturique, au lieu de rester normal s'abaisse dans de très fortes proportions par suite de la diminution d'urée et de l'augmentation parallèle de l'azote résiduel.

Nous voyons donc que dans le jeûne comme dans l'ictère catarrhal les phénomènes sont absolument les mêmes :

Au début amaigrissement suivi de troubles de l'élimination azotée caractérisés par la diminution de l'urée, la diminution de l'azote total, l'augmentation de l'azote résiduel et enfin l'abaissement du rapport azotémique.

On explique, et c'est encore l'opinion courante, l'abaissement de l'urée et l'augmentation de l'azote résiduel par l'acidose.

Pour les auteurs classiques, il y aurait, de par la fonte des tissus, une intoxication acide (ou acidose) dans le jeûne. Elle serait due à la mise en liberté dans l'organisme d'une certaine quantité d'acides divers : phosphorique et sulfurique en particulier. D'autre part, le jeûne hydrocarboné mettrait en liberté un certain nombre d'acides acétoniques. En clinique, l'acidose se traduit par l'excrétion urinaire d'acide acétyl-acétique décelable par la couleur rouge vin de Porto donnée à l'urine additionnée de perchlorure de fer, selon la réaction de Gerhardt.

Les albuminoïdes de l'organisme au lieu d'arriver au foie au stade de la désintégration de la cellule protéique, lui permettant de les transformer en urée,

serait, par un processus de défense, maintenu au stade ammoniacal pour lutter contre l'intoxication acide. Ainsi s'expliqueraient : d'une part la diminution de l'urée, d'autre part l'augmentation de l'azote résiduel, l'abaissement du coefficient azotémique enfin.

De même dans les atteintes hépatiques, les troubles azotés seraient dus par le même mécanisme à l'acidose.

M. Lanzenberg, dans sa thèse (67), montre cette élévation du coefficient d'acidose qu'il rapproche du coefficient d'imperfection uréogénique de M. Maillard (78), montrant que dans ce coefficient une part manque, c'est celle de l'amino-acidurie, et il propose de le remplacer par le rapport :

$$\frac{\text{azote ammoniaque} + \text{azote acides aminés}}{\text{azote ammoniaque} + \text{azote acides aminés} + \text{azote urée.}}$$

Il montre que cette élévation qui se produit dans le jeûne au maximum se produit aussi dans certaines affections et en particulier dans les affections hépatiques graves : cancer du foie, cirrhoses, dégénérescence aiguë jaune mais ne se produit pas dans les lithiases et le foie cardiaque.

Il rattache ce phénomène d'acidose non à une insuffisance uréopoïétique hépatique mais à un processus général grâce auquel la molécule protéique n'arriverait plus au foie à un stade suffisant pour lui permettre la transformation en urée.

A l'appui de cette thèse, M. Lanzenberg dit qu'on

peut noter un très grand abaissement du rapport azoturique sans que la fonction uréopoïétique hépatique soit touchée, fait qui est démontré par la diminution de l'ammoniurie et de l'amino-acidurie par injection d'alcalins, en particulier de carbonates. Ceux-ci permettent de transformer *in vivo* l'ammoniaque en carbonate d'ammoniaque qui représente pour cet auteur le stade de désintégration nécessaire pour permettre au foie la transformation en urée. Il s'appuie encore sur des arguments d'ordre expérimental démontrant qu'alors même que toutes les autres fonctions hépatiques sont touchées gravement, le pouvoir uréogène hépatique demeure intégral. Ce ne serait qu'à la période agonique que cette fonction serait lésée.

Nous ne nous permettrons pas de discuter le mécanisme si complexe de l'acidose. Admettons même comme démontrée la thèse suivant laquelle le foie ne pourrait jouer aucun rôle dans ce processus, la molécule protéique ne lui arrivant qu'à un stade insuffisant pour lui permettre sa transformation en urée. Il n'en reste pas moins un fait indiscutable, c'est la très grande analogie existant entre les troubles du métabolisme azoté observés pendant le jeûne et au cours de l'ictère catarrhal. De cette analogie on peut conclure que le sujet atteint d'ictère catarrhal est bien véritablement en état de jeûne et obligé, pour subvenir à ses besoins, de s'adresser à ses tissus absolument comme l'animal inanitié.

Or, à l'inverse de l'animal inanitié, le malade

atteint d'ictère s'alimente. Il s'alimente même de façon suffisante pour pouvoir non seulement réparer ses pertes mais même engraisser à la période terminale de l'affection. Si donc, malgré cette alimentation, il présente exactement les mêmes troubles que l'animal en état de jeûne, c'est qu'il est dans l'impossibilité d'utiliser ses aliments et une conclusion se dégage immédiatement de cette constatation, c'est que le foie joue un rôle capital dans l'utilisation des aliments et qu'en cas d'atteinte hépatique *l'assimilation est profondément troublée.*

Peut-être l'abaissement du rapport azotémique constaté dans le jeûne n'est-il pas directement sous la dépendance d'un trouble de fonctionnement du foie, mais il est indirectement la conséquence de l'insuffisance hépatique qui, en empêchant l'organisme d'utiliser l'apport alimentaire, l'oblige à vivre sur ses tissus comme dans le jeûne.

Une semblable interprétation expliquerait tous les troubles que nous avons constaté et en particulier l'amaigrissement et les troubles de l'excrétion azotée ; bien plus, l'ordre chronologique dans lequel ces divers troubles se produisent.

Ces faits coïncident absolument avec ce que dit M. Lambling (66) de l'équilibre azoté. D'après lui « l'établissement de l'équilibre exige, en général, pour être réalisé, plusieurs jours durant lesquels l'organisme fixe l'albumine ou au contraire en perd selon que la ration des substances protéiques a été

augmentée ou diminuée par rapport à ce qu'elle était les jours précédents ».

Dès le début de l'affection, le malade, ainsi que nous l'avons vu, maigrit et d'une façon hors de proportion avec ses troubles, étant donné que chez lui il n'y a presque jamais eu de fièvre, que parfois l'alimentation a été conservée, en tout cas que les malades ont toujours eu au moins deux litres de lait n'expliquant pas un amaigrissement de parfois 1 kilog par jour.

Cet amaigrissement, hors de proportion avec les troubles, semblerait s'expliquer par le fait que le malade, ne pouvant utiliser ses ingesta, vit sur ses tissus et sur ses réserves azotées. C'est ce qui expliquerait qu'à cette période de l'affection d'une durée de parfois quatre ou cinq jours, correspondrait un maintien à la normale du métabolisme azoté. Ce n'est que les jours suivants, au fur et à mesure que la réserve azotée disponible de l'organisme s'épuise que le rapport azotémique s'abaisse et que l'azote résiduel augmente, l'hypoazoturie se manifestant à la fois dans les urines et dans le sérum sanguin.

Inversement, la reprise de poids précède le relèvement du taux azoté des urines et du sang au point que le malade se trouve encore en hypo-azoturie complète alors que son poids est parfois sensiblement revenu à la normale. Ce fait, toujours suivant le même mécanisme, correspondrait au stade pendant lequel l'organisme est obligé de reconstituer ses réserves azotées. Ce n'est que lorsque l'équilibre aura

été rétabli que le malade éliminera une quantité d'éléments azotés en rapport avec son alimentation, que les protéiques arrivant au foie seront normalement transformés en urée, ce qui expliquera l'abaissement de l'azote résiduel et l'augmentation de l'excrétion uréique.

En résumé, au début de l'affection notre malade vit sur ses réserves d'albumines : fait qui se traduit par : diminution du poids et métabolisme azoté normal.

Dans une deuxième phase le malade se trouve en déficit azoté et l'on a l'abaissement du rapport azoturique.

Dans une troisième phase le malade reconstitue ses réserves azotées et reprend du poids alors qu'il se trouve en déficit d'excrétion protéique.

Enfin dans une quatrième phase l'équilibre azoté est rétabli et l'élimination des protéiques remonte à son tour à la normale.

D'ailleurs toute une série d'observateurs ont établi des relations intimes existant entre l'acidose et l'insuffisance hépatique et n'hésitent pas à les rattacher l'une à l'autre sans cependant pouvoir préciser leurs rapports.

MM. Hugounencq et Morel (57) admettaient déjà que le foie pouvait entrer pour une part importante dans le phénomène de l'acidose.

Des auteurs déjà anciens considèrent l'acidose comme un signe d'insuffisance hépatique. Cette interprétation est prouvée par les travaux de Delau-

nay (31), Mancini (39), Falk et Saxl (35), Erben (33) et Bith (6) dans sa thèse, qui en étudiant l'amino-acidurie au cours de diverses affections hépatiques ont tous trouvé son taux constamment élevé et ils le rattachent à un trouble d'insuffisance hépatique. MM. Labbé et Bith (63), étudiant non plus seulement l'amino-acidurie mais l'acidose en dehors du diabète, portent la même conclusion que du reste confirme M. Rathery (90), rappelant ses travaux avec Morel, dans la discussion de leurs communications.

Quoi qu'il en soit de l'explication de l'acidose, un fait semble prouvé par nos constatations et c'est le suivant : Au cours de l'ictère catarrhal il se produit un trouble azoté exactement semblable à ce qui se passe au cours du jeûne. Certains auteurs et MM. Lanzenberg et Labbé et Bith en particulier l'ont montré pour les affections graves hépatiques, nous montrons que dans l'ictère catarrhal lorsque le foie est seul atteint, les choses sont exactement semblables.

Que l'acidose soit due à une insuffisance de la fonction uréopoïétique directement ou à une insuffisance de la désintégration moléculaire protéique, un fait demeure certain, c'est que, même dans ce dernier cas, c'est du foie, seul atteint dans l'ictère catarrhal, que part le processus déterminant le trouble acidosique et que ce trouble semble bien être un trouble de l'assimilation.

Quoi qu'il en soit de ces hypothèses nous avons constamment constaté dans toutes nos observations des *troubles de l'élimination azotée*.

Ainsi que nous l'avons montré dans la partie historique de notre travail, la théorie de l'infection descendante, cause de la plupart des maladies hépatiques et des ictères en particulier, a été prouvée par des arguments tirés de l'étude de la fonction biligénique. Dans la littérature médicale on a fréquemment étudié les modifications de l'équilibre azoté, mais, pensant les mettre plus nettement en évidence, on s'est le plus souvent arrêté à les étudier dans des atteintes graves du foie. En ce cas les résultats observés sont souvent absolument contradictoires avec ce que nous avons pu observer. C'est qu'alors, en général, le foie n'est pas seul atteint, qu'il s'agit d'hépato-néphrite, ce qui explique qu'on ait alors parfois une azotémie considérable. C'est ce qui peut se passer au cours de l'ictère grave, c'est ce qui se passe au maximum dans la spirochétose ictéro-hémorragique où, si le foie est atteint, le rein l'est également et aboutit par l'imperméabilité rénale à l'élévation considérable de l'azotémie. MM. Mercklen et Lioust l'ont mis en évidence (81) ainsi que M. Lemierre (68) et M. Ameuille (5) pour l'ictère avec néphrite, MM. Garnier et Gerber (42), Costa, Pecker et J. Troisier (26) pour la spirochétose. Enfin tout récemment MM. Gilbert, Chabrol et Bénard (46) ont montré l'élévation de l'azotémie au cours de l'ictère hémolytique. C'est pour éviter les causes d'erreurs dues à l'atteinte du rein ou d'autres organes et pour pouvoir interpréter plus facilement les résultats que nous avons éliminé tous ces cas complexes

et borné notre étude aux affections où le foie seul est atteint.

Nous bornant au schéma de l'affection hépatique qui nous est révélé par l'ictère catarrhal nous pourrons conclure que, autant sinon plus que l'étude de la fonction biliaire, l'étude du métabolisme azoté prouve *l'atteinte profonde, même au cours de l'affection en apparence la plus bénigne, de la cellule hépatique.* Les faits que nous avons constatés ne sont, en effet, absolument pas compatibles avec une autre explication pathogénique que celle de l'ictère par infection descendante et trouble d'insuffisance hépatique.

Ces résultats sont, du reste, absolument concordants avec ceux que M. Brodin (9) avait montrés dans sa thèse. Cet auteur s'attache avant tout à l'étude de l'azote résiduel : azote total moins azote urée. Il a montré que quelle que soit l'alimentation, l'azote résiduel était normalement relativement constant et toujours inférieur à 0 gr. 10 par litre. En étudiant toute une série d'affections, il a montré que l'azote résiduel dans les néphrites reste constamment au-dessous de 0 gr. 10 ainsi que dans toutes les affections chroniques ne s'accompagnant d'aucun état pathologique hépatique, que, par contre, dans toutes les atteintes du foie ce chiffre est toujours au-dessus de la normale et d'autant plus élevé que l'atteinte paraît plus grave. Il montre, en outre, que dans toute une série d'affections aiguës, il peut y avoir une élévation de ce taux correspondant pour cet auteur à

une atteinte secondaire du foie. Il confirme ses constatations par des résultats expérimentaux, absolument concordants. Enfin il conclut que « l'azote résiduel est au foie ce que l'azote uréique est au rein, son augmentation dans le sang est fonction d'une lésion hépatique comme l'augmentation de l'azote uréique est fonction d'une lésion du rein ».

Nous voyons que les conclusions de cet auteur sont en conformité absolue avec les nôtres. Si nous avons donné une valeur plus grande que lui au rapport azotémique c'est que, nous adressant à des lésions simples où nous ne risquions pas la gêne apportée par l'élément rénal, nous pouvions le faire sans risquer les erreurs d'interprétation. Ces variations sont forcément plus palpables puisqu'il y a abaissement de l'urée d'une part, augmentation de l'azote résiduel d'autre part.

Ces faits prouvent donc nettement qu'au cours de l'ictère catarrhal il y a non seulement un trouble de l'élimination biliaire, mais encore un trouble accentué de la nutrition et cette nouvelle constatation est un argument de plus en faveur de l'ictère catarrhal non plus maladie biliaire mais lésion de la cellule hépatique.

Enfin un dernier point ressort clairement de certaines de nos observations, c'est que chez certains de nos malades *jaunisse et troubles d'élimination azotée ne vont point toujours de pair.*

Nous avons vu et déjà mis en évidence le fait que nous avions remarqué particulièrement chez

Mme P... J. (obs. VIII) un ictère particulièrement foncé avec un minimum de troubles azotés, au contraire chez Ma... (ob. V) un ictère très faible avec des modifications azotées sanguines et urinaires portées au maximum. Il semble donc que chez l'une la fonction biligénique a été très spécialement frappée, chez l'autre au contraire la fonction uréogénique. Dire que le foie n'est pas toujours atteint dans toutes ses fonctions nous paraît dépasser notre pensée, nous le croyons au contraire toujours complètement frappé et les diverses fonctions de l'organe sont trop intimement unies pour ne pas retentir les unes sur les autres. Cependant dans certains cas l'insuffisance hépatique semble se porter avec une certaine prédilection sur une des fonctions, laissant les autres touchées au minimum.

Nous ne pouvons mieux faire que de comparer ce fait à celui produit dans une seule fonction, la fonction biligénique, décrit par M. Brûlé sous le nom d'ictère dissocié et dont nous avons longuement parlé au début de ce travail.

Nous croyons donc qu'on peut dire qu'il existe des ictères dissociés non seulement par le passage isolé des pigments ou des sels biliaires, mais encore par la très grande différence d'intensité qui sépare l'atteinte des deux fonctions biligénique et uréogénique.

Ce fait nous paraît encore plus net dans les observations I de Hé... et IX de Mme Sa...

Nous avons vu que Hé..., après avoir présenté une

jaunisse paraissant en apparence d'une très grande bénignité, est revenu nous voir trois mois après la fin de sa jaunisse. Il présentait, avons-nous dit, un assez mauvais état général et un état d'asthénie prononcé dont la pathogénie nous est apparue nettement par les troubles uréogéniques que nous avons trouvés chez ce malade qui ne présentait encore, en l'absence de toute teinte ictérique tégumentaire, qu'un rapport azotémique de 48 o/o. Il nous paraît donc que chez lui il y avait une très grande persistance des troubles uréogéniques. Nous n'avons pas recherché, il est vrai, la présence d'urobiline dans ses urines, mais en admettant même sa présence, notre conclusion est la même ; c'est celle de la présence possible en l'absence de toute teinte tégumentaire du malade d'un déficit azoté très notable.

Chez Mme Sa..., contrairement à H... qui avait eu une phase d'amélioration générale permettant sa sortie de l'hôpital, malgré la disparition de l'ictère tégumentaire l'état général n'a jamais permis à cette femme de quitter le service jusqu'à aujourd'hui. Un mois et demi après la disparition de la jaunisse elle n'avait encore qu'un rapport de 58 o/o, chiffre tendant vers la normale mais n'y étant pas encore parvenu.

De semblables faits nous font admettre l'hypothèse, déjà prouvée par ailleurs, de la possibilité d'ictères sans jaunisse, appelés par M. Brûlé *ictères latents*, qu'il dit caractérisés par la présence d'urobiline et de sels biliaires dans les urines. Nous nous permettons d'ajouter à sa notion la présence de troubles

uréogéniques de même nature et de même ordre que ceux constatés dans l'ictère franc.

Nous avons vu dans la thèse de M. Brodin que, dans certaines affections aiguës on avait des modifications azotées sans ictère, modifications que l'auteur attribue à l'insuffisance hépatique. Nous ne pouvons nous empêcher de les comparer avec ce qui s'est produit chez nos deux malades.

Enfin nous sommes en droit de nous demander si la *convalescence* parfois si longue et si traînante de certains ictères, caractérisée par des troubles digestifs vagues et surtout par une asthénie, paraissant sans rapports avec la bénignité apparente de l'affection, ne peuvent pas avoir pour cause une persistance de l'insuffisance uréop ïétique hépatique.

Nous croyons donc pouvoir dire qu'en l'absence de toute atteinte des téguments, avec l'apparence de légers troubles biligéniques consistant en urobilinurie et en élimination des sels biliaires on peut observer une insuffisance hépatique nette caractérisée par des troubles azotés et que ce fait se rencontre soit au cours d'affections quelconques générales, soit au décours d'un ictère catarrhal parfois d'évolution en apparence extrêmement bénigne.

Le pronostic de l'affection nous paraît donc lié avant tout non pas à la jaunisse qui peut apparaître comme dans la lithiase en l'absence de toute lésion hépatique, signe inconstant, fugace et trompeur, mais surtout à l'insuffisance azotée signe d'atteinte profonde du foie, par là de tout l'organisme.

L'atteinte de l'état général n'est pas en rapport

direct avec l'atteinte tégumentaire et nous avons vu Mme Petitj... malgré une jaunisse tégumentaire portée à un très grand degré, mais avec un minimum d'atteinte de ses fonctions azotées, conserver constamment un état général excellent traduit cliniquement par l'absence totale d'amaigrissement. Par contre Ma..., malgré un subictère tégumentaire, mais avec un rapport azotémique abaissé à 23 o/o, a maigri de près de 6 kilos.

En conséquence une conclusion nous paraît découler de tous ces faits, c'est la nécessité pour pouvoir présager du degré de l'atteinte hépatique, et, par là, de la gravité de l'ictère, de *rechercher les troubles de la fonction uréogénique du malade.* Il ne suffit plus, comme le faisaient les anciens, d'observer la teinte des téguments, la coloration des matières, voire la présence de pigments dans les urines, il faut encore pratiquer chez ces malades des recherches chimiques portant sur les urines et si possible sur le sang.

Enfin le fait que la malade qui, parmi nos observations, a été atteinte au moindre degré au point de vue de son état général comme de son insuffisance hépatique azotée, Mme Petitj... (obs. VIII) a suivi un traitement consistant en poudre hépatique, nous fait penser qu'on pourrait chez tous les malades atteints d'ictère catarrhal instituer avec fruit un *traitement opothérapique hépatique.*

Malheureusement, en l'état actuel de la question, il ne nous est pas encore permis de préciser sous quelle forme et à quelle dose il serait préférable d'instituer cette médication.

CONCLUSIONS

I. — Au cours de l'ictère catarrhal, sans fièvre, sans lésion rénale l'examen du sang met en évidence un trouble du métabolisme azoté caractérisé par : une diminution de l'urée, une augmentation de l'azote résiduel et par conséquent un abaissement du rapport azotémique

$$\frac{\text{azote urée}}{\text{azote total non protéique.}}$$

II. — Cet abaissement du rapport azotémique coïncide avec l'amaigrissement et la diminution de l'excrétion uréique urinaire. Il disparaît au moment de la crise urinaire et de la reprise de poids qui caractérise la fin de l'affection. Il est d'autant plus marqué que la maladie est plus sérieuse et nous paraît en relation directe avec l'insuffisance hépatique.

III. — Cette constatation est un argument de plus en faveur de la thèse qui fait de l'ictère catarrhal non plus un obstacle à l'élimination de la bile mais une lésion frappant directement la cellule hépatique et troublant son fonctionnement.

IV. — S'il y a en général parallélisme entre les rétentions biliaires et les modifications du métabo-

lisme azoté on peut cependant observer une dissociation entre ces deux troubles de fonctionnement de la cellule hépatique : l'ictère peut être très intense alors que le rapport azoté est peu abaissé. Inversement le rapport peut être très abaissé alors que l'ictère est très léger ou a même disparu depuis plusieurs semaines.

Ainsi s'explique la lenteur de la convalescence fréquemment observée après certains ictères infectieux.

V. — L'analogie existant entre ces troubles et ceux que l'on observe dans le jeûne semble indiquer que le foie ne joue pas seulement un rôle dans la désassimilation mais qu'il intervient également dans l'assimilation et l'utilisation par l'organisme des substances ingérées. Dans l'impossibilité d'utiliser complètement les aliments absorbés le malade atteint d'ictère catarrhal est comme l'animal en état de jeûne obligé de vivre sur ses tissus, d'où l'amaigrissement et les troubles du métabolisme azoté observés dans les deux cas.

Le président de la thèse,
CHAUFFARD

Le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

1. Abrami. — Les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires. Thèse Paris, 1910, n° 26, 170 pages.
2. — et Gautier. — Un cas d'ictère dissocié au cours de la fièvre typhoïde. Dissociation de l'excrétion biliaire. Absence d'angiocholite. Société médicale des Hôpitaux, 20 décembre 1912.
3. — Richet fils et Monod. — Ictère hématogène et streptococcique au cours d'une septicémie puerpérale. Société médicale des Hôpitaux, 4 mars 1910.
4. Achard. — Le rôle de l'urée en pathologie. Monographies cliniques sur les questions nouvelles en médecine, en chirurgie et en biologie. Masson, édit., n° 70, 12 décembre 1912, 48 pages.
5. Ameuille. — Azotémie et azoturie dans les ictères infectieux (Presse médicale, 10 avril 1919, n° 21, pages 189 à 191).
6. Bith. — L'amino-acidurie Thèse de Paris, 1913.
7. Brault et Garban. — Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de deux cas d'ictère catarrhal. Rétention isolée des pigments biliaires (Société médicale des Hôpitaux, 7 février 1913).
8. Brodin. — Modifications de la teneur azotée du sérum sanguin au cours de l'insuffisance hépatique (Société de Biologie, t. LXXIV, p. 26-28, 4 janvier 1913).
9. — Les variations de l'azote résiduel du sérum. Leur importance comme signe d'insuffisance hépatique.

Thèse de Paris, 1913. Steinheil, éditeur, 103 pages.

10. Brulé. — Recherches récentes sur les ictères. Paris, Masson, édit., 1919, 220 pages.

11. — Les diverses variétés d'ictères et leur recherche clinique (Gazette des Hôpitaux, n° 42 et 43, 12 et 19 juillet 1919, pages 649 à 653 et 665 à 668).

12. — et Garban. — Les procédés actuels d'étude de l'insuffisance hépatique (Revue générale, Gazette des Hôpitaux, 28 février et 7 mars 1914, n° 25 et 28).

13. — et Moreau. — Sur les causes de la rétention biliaire dans la spirochétose ictéro-hémorragique (Société de Biologie, 5 mars 1917, p. 474 à 476).

14. Cantacuzène. — Sur une épidémie d'ictère observée en Roumanie pendant la campagne de 1917 (Presse médicale, 24 octobre 1918, p. 541).

15. Chauffard. — Contribution à l'étude de l'ictère catarrhal. Revue de médecine, janvier 1885.

16. — Nouvelles recherches sur l'ictère catarrhal (Revue de médecine, septembre 1887).

17. — Des ictères infectieux bénins (Semaine médicale, 8 janvier 1889).

18. — De la guérison apparente et de la guérison réelle dans les affections hépatiques (Archives générales de Médecine, octobre 1890).

19. — Recherches de physiopathologie dans un cas d'ictère infectieux (Semaine médicale, t. XX, 1900, page 119).

20. — Pathologie générale et séméiologie du foie in Traité de Pathologie générale de Brissaud, tome V, novembre 1900.

21. — Maladies du foie et des voies biliaires, in Traité de Médecine de Bouchard et Brissaud, tome V, 2e édition, décembre 1901.

22. — Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte (Semaine médicale, 16 janvier 1907).

23. — Les dissociations des états cholémiques (Presse médicale, 29 janvier 1913).

24. — Exposé des titres et des travaux scientifiques. Masson, éditeur, 1918, 122 pages.

25. — Séméiologie physique et séméiologie chimique du foie (Anales de la Facultad de Medicina. Montevideo, novembre de 1919.

26. Costa, Pecker et Troisier (J.). — L'azotémie dans la spirochétose ictéro-hémorragique d'après le liquide céphalo-rachidien (Société de Biologie, tome LXXIX, p. 375-377, 21 avril 1917).

27. Courmont, Boulud, Savy et Blarc Perducet. — Sur le coefficient azoturique du sérum (Société médicale des Hôpitaux, t. XXXV, 31 janvier 1913).

28. Courmont, Boulud, Savy et Gaté. — Nouvelles observations concernant le cœfficient azoturique du sérum dans diverses maladies (Société médicale des Hôpitaux, t. XXXV, 14 mars 1913).

29. Croissant. — Recherches sur la dissociation de la sécrétion biliaire. Thèse Paris, 1912-1913, n°. 289. Steinheil, éditeur, 104 pages.

30. Dehon. — Contribution à l'étude du chimisme hépatique. Thèse de Lille, 1906.

31. Delaunay. — Du rôle des acides aminés dans l'organisme animal. Thèse de Bordeaux, 1910.

32. Dörr. — Centralblatt von Backteriologie, 1905.

33. Erben. — Prag. medicinal Wochenschrifft. avril 1912, n° 29.

34 Eppinger. — Wienische Klinische Wochenschrifft, avril 1908, n° 14, p. 480.

35. Falk et Saxl. — Zur frucktional Leber diagnostic (Zeitschrift für Klinische médicin., 1911, Bd. LXXIII).

36. Faugeron. — Les dissociations des rétentions biliaires. Thèse de Paris, 1912-1913, n° 358. Ollier Henry, édit., 112 pages.

37. Fiessinger (N.). — Histogénèse des processus de cirrhose hépatique. Thèse de Paris, 1908-1909, n° 19. Maloine, éditeur.

38. — et Lyon-Cæn. — Le rôle de la cellule hépatique

dans la détermination des ictères expérimentaux (Journal de physiologie et pathologie générale, novembre 1910).

39. Forster et Kayser. — Ueber das Verkommen von Typhus bacillens in der galle von Thyphuskranken und Typhus bacillentræger (Müuchner medicinal Wochenschrifft, 1905, f. 31, p. 1473).

40. Fobin (Otto) et Denis (W.). — Nitrogen determination by direct Nesslerisation (Journal of biological Chemistry, 1916, t. XXVI, p. 472 à 506).

41. Frey. — Zeitschrifft für Klinische Medicin., 1911. Bd. LXXII, 45-46.

42. Garnier et Gerber. — Le cœfficient d'imperfection uréogénique au cours de la spirochétose ictérigène (Société de Biologie, t. LXXIX, p. 279 à 283, 17 mars 1917).

43. — Le fonctionnement des reins au cours de l'ictère infectieux primitif (Société de Biologie, 1916, p. 1442).

44. Garnier et Reilly. — Les ictères graves primitifs (Presse médicale, 1er nov. 1919, p. 641 à 644).

45. Gilbert et ses élèves. — Les maladies du foie et leur traitement. Paris, J.-B. Baillère et fils édit., 1910, 708 pages.

46. Gilbert, Chabrol et Bénard. — L'azotémie dans les ictères par hyperhémolyse (Paris Médical, 8 mai 1920, p. 385 à 391).

47. Gilbert et Lereboullet. — Des ictères acholémiques simples (Société médicale des Hôpitaux, 2 novem 1900).

48. Gilbert et Lippmann. — Le microbisme biliaire (Société de Biologie, 15 avril 1905, p. 706).

49. Gley. — Traité de Physiologie. Baillère et fils, éditeurs.

50 Gouget. — Quelques nouvelles méthodes d'évaluation de la capacité fonctionnelle du foie (Presse médicale, 22 mars 1913, n° 24, p. 234 et 235).

51. — La question de l'ictère anhépatique (Presse médicale, 27 décembre 1913, p. 1061).

52. Grigaut et Guérin. — Dosage colorimétrique de l'azote non protéique du sang par le réactif de Nessler (Société de Biologie, 7 décembre 1918, t. LXXXI, p. 1139 à 1142).

53. Grigaut et Guérin. — Procédé précis de dosage de l'urée dans de faibles quantités de sang (Société de Biologie, 11 janvier 1919, t. LXXXII, p. 25 à 27).

54. Hanot. — Note pour servir à l'histoire de l'Acholie (Société de Biologie, 24 janvier 1884).

55. — Contribution à l'étude de l'Acholie (Archives générales de médecine, janvier 1885).

56. — Le bile incolore : Acholie pigmentaire (Semaine Médicale, 1er mai 1895).

57. Hugounencq et Morel. — Dosage de l'urée dans le sang et les divers liquides de l'organisme par l'emploi du réactif de Fosse (Xanthydrol) (Presse Médicale, 1913, n° 52).

58. Inada, Ido, Hoki, Kanecko and Ito. — Journal of Experimental medicine, 1916, t. XXIII, p. 377.

59. Javal. — Le rapport dit azotémique dans les diverses sérosités de l'organisme (Société de Biologie, 15 fév. 1913).

60. — Elévation du rapport azotémique humoral chez les azotémiques (Société de Biologie, 22 février 1913).

61. — Diminution du rapport azotémique humoral dans différents états pathologiques (Société de Biologie, 8 mars 1913).

61. Labbé (Marcel). — Pneumonie. Péricardite purulente. Hépatite diffuse. Ictère. Mort (Bulletin de la Société Anatomique, p. 898 à 904, décembre 1896).

63 Labbé et Bith. — Les acidoses graves en dehors du diabète (Société Médicale des hôpitaux, 17 mai 1912).

64. — Coma avec acidose et dégénérescence hépatique (Société Médicale des hôpitaux, 5 juillet 1912).

65. — L'amino-acidurie indice de l'insuffisance hépatique (Société Médicale des Hôpitaux, 26 juillet 1912).

66. Lambling. — Précis de biochimie. Masson, éditeur, Paris, 1911, 600 pages.

67. Lanzenberg. — L'ammoniaque et l'urée. Méthodes et dosages. Etude physiopathologique d'un nouveau coefficient urinaire : le coefficient d'acidose. Thèse Paris, 1912, n° 333. Barnéoud, imprim., Laval, 251 pages.

68. Lemierre. — L'azotémie préictérique. Réunion chirurgicale de la V^e armée, 7 octobre 1916. Analyse (Presse Médicale, t. XXIV, 1916, p. 521).

69 — et Abrami. — Cholécystite et péricholécystite hématogènes expérimentales (Société de Biologie, 27 juillet 1907, p. 252).

70. — — Fièvre typhoïde et infection descendante des voies biliaires (Presse Médicale, 30 octobre 1907, p. 704).

41. — — L'infection éberthienne des voies biliaires (Archives des maladies de l'appareil digestif, 1^er janv. 1918, n° 1, p. 1).

72. — — L'ictère pneumococcique (Presse Médicale, 2 fév. 1915).

73. — — Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de l'ictère catarrhal. Symptômes de rétention isolée des sels biliaires (Société Médicale des Hôpitaux, 28 novembre 1912).

74. Lemierre et Brulé. — La lipémie alimentaire dans quelques ictères. Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de certaines affections hépatiques (Société médicale des Hôpitaux, 29 décembre 1910).

75 Lemierre et Brulé. — Rétention biliaire dissociée, ictères par lésion de la cellule hépatique. Mouvement médical, mars 1913.

76. Létienne. — De la bile à l'état pathologique. Thèse de Paris, 1891.

77. Lyon-Caen. — La tension superficielle. Son application

à la différenciation des choluries et à l'étude du rôle du foie dans les ictères. Thèse de Paris, 1910.

78. Maillard. — Le coefficient d'imperfection uréogénique (Journal de physiologie et de pathologie générales, 1909, t. II, 2e mémoire, p. 205 et suivantes).

79. Mancini. — Archives de pharmacie expérimentale italienne, t. VI, p. 332 à 343.

80. Martin (L.) et Pettit (A.). — Spirochétose ictéro-hémorragique. Masson et Cie, édit. 1919, 284 pages.

81. Mercklenet Liouset. — Azotémie dans les ictères infectieux. Société médicale des Hôpitaux, 1916, t. II, p. 1865.

82. — Six nouveaux cas d'intoxication hépato-rénale aiguë avec azotémie (Société médicale des Hôpitaux, 1916, t. II, p. 1680.

83. — Un cas d'azotémie pré-ictérique (azotémie dans les ictères infectieux) (Société médicale des Hôpitaux, 3e série, t. XLI, 1917, p. 214).

84. Moog. — Nouveau procédé de dosage dans le sérum de l'azote décelable par l'hypobromite de sodium (Société de Biologie, 9 mai 1912).

85. Morel et Mouriquand. — Considérations sur la signification de la rétention des corps azotés dans le sang des cirrhotiques (Société médicale des Hôpitaux, t. XXXV, 31 janvier 1913, p. 265-269.

86. Morel et Mouriquand. — Recherches sur l'urée et les corps azotés du sang des typhiques (Société médicale des Hôpitaux, t. XXXV, 25 avril 1913).

87. Netter et Ribabeau-Dumas. — Intervention fréquente des bacilles paratyphiques. A. de Brion et Kayser dans l'étiologie des ictères fébriles (Société de Biologie, 1905, page 436).

88. Quénu et Joltrain. — Etude clinique et anatomique de deux cas d'ictère grave (Société médicale des Hôpitaux, 19 mars 1909).

89. Quinquaud. — De l'urée. Etude clinique, physiologique et pathologique. Paris, Maloine, édit., 1897, 276 pages, in-8°, 14 figures.

90. Rathery. — Discussion de la communication de MM. Labbé et Bith (Société médicale des Hôpitaux, 5 juillet 1912).

91. Robin. — De l'acholie pigmentaire (Société de Biologie, 1er mars 1884).

92. Roger. — Oïdiumycose (Traité des maladies infectieuses, t. I, p. 570).

93. Sacquépée et Fras. — Pathogénie de l'ictère catarrhal; rôle des bacilles typhiques, paratyphiques et coli (Société de Biologie, 18 novembre 1905).

94. Saraillé et Clunet. — La « jaunisse des camps » et l'épidémie de paratyphoïde des Dardanelles (Société médicale des Hôpitaux. 21 janvier 1916, pages 45 à 60.

95. Savy et Delachanal. — Ictère infectieux d'origine éberthienne (Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 15 décembre 1908).

96. Triboulet. — La réaction de Pettenkoffer. Son emploi empirique en coprologie clinique (Société de Biologie, 16 décembre 1910).

97. Widal et Abrami. — Ictère grave infectieux avec rétention et urémie. sèche par azotémie (Société médicale des Hôpitaux, 1908, t. XXVI, p. 523).

98. Widal, Abrami et Brulé — Différenciation des divers types d'ictère hémolytique par le procédé des hématies déplasmatisées (Presse médicale, 9 octobre 1907).

99. — Les ictères d'origines hémolytiques (Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang, mai 1909).

100. — Les ictères d'origine hémolytique. Rapport du XIIe Congrès Français de Médecine. Lyon 1911.

101. Widal Lemierre et Bénard. — Ictère infectieux bénin au cours d'une septicémie paracoli-bacillaire (Soc. médicale des Hôpitaux, 17 décembre 1909, p. 776 à 784).

Imp. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 15, r. Racine, Paris — 4669-20

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE